

ANNEE 1969

THESE

N^o

231

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

P A R

Chantal RODARY, née OUDIN

le 14 Avril 1942 à BETHENIVILLE (Marne).

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE :

CONTRIBUTION A L'ETUDE
DU PSEUDO-HYPO-ALDOSTERONISME DE L'ENFANT
A PARTIR D'UNE OBSERVATION.

Président : Mr. P. MOZZICONACCI, Professeur.

ANNEE 1969

THESE

N^o

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

P A R

Chantal RODARY, née OUDIN

le 14 Avril 1942 à BETHENIVILLE (Marne).

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE :

CONTRIBUTION A L'ETUDE
DU PSEUDO-HYPO-ALDOSTERONISME DE L'ENFANT
A PARTIR D'UNE OBSERVATION.

Président : Mr. P. MOZZICONACCI, Professeur.



1^{er}/3/1968

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Alajouanine (T.), Bénard (H.), Bernard (E.), Binet (L.), Bulliard (H.), Cathala (J.), Chabrol (E.), Chailley-Bert (P.), Cheymol (J.), Coste (F.), Debré (R.), Dechaume (M.), Galliard (H.), Gaudard d'Allaines (F. de), Gennes (L. de), Giroud (A.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Lacomme (M.), Lamy (M.), Laroche (G.), Lelong (M.), Lévy (M^{lle} J.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Maduro (R.), Marchal (G.), Mathieu (P.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulonguet (P.), Pasteur Vallery-Radot, Petit-Dutaillis (D.), Piédelièvre (R.), Quénu (J.), Renard (G.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.), Turpin (R.), Verne (J.).

DOYEN Georges BROUET

1^{er} ASSESSEUR Daniel BARGETON2^e ASSESSEUR Jean GOSSET

A. — CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

	MM.
Anatomie	DELMAS (A.)
—	HUARD (P.)
à titre personnel	CABROL (Ch.)
— —	OLIVIER (G.)
Anatomie et Cytologie pathologiques	DELARUE (J.)
à titre personnel	NEZELOF (Ch.)
— —	ORCEL (L.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.)
— —	DESGREZ (P.)
— —	POLONOVSKI (J.)
Chimie Pathologique	SCHAPIRA (G.)
à titre personnel	CARTIER (P.)
— —	DREYFUS (J.-Cl.)
Biologie médicale (à titre personnel).	BOURLIÈRE (F.)
— —	HARTMANN (L.)
Biophysique médicale	BUGNARD (L.)
— —	DJOURNO (A.)
— —	DOGNON (A.)
à titre personnel	KELLERSHOHN (L.)
— —	GOUGEROT (L.)
— —	ROUCAYROL (J.-Cl.)
Cancérologie expérimentale	MATHÉ (G.)
Génétique fondamentale	LEJEUNE (J.)
Histologie et Embryologie	COUJARD (R.)
— —	TUCHMANN-DUPLESSIS (H.)
à titre personnel	RACADOT (J.)
Microbiologie	FASQUELLE (R.)
Bactériologie et Virologie	TOURNIER (P.)
à titre personnel	BARBIER (P.)
Parasitologie	LARIVIÈRE (M.)
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
à titre personnel	LÉPER (J.)
Pharmacologie	BOISSIER (J.-R.)
—	LECHAT (P.)

	MM.
Physiologie	BARGETON (D.)
—	MALMEJAC (J.)
—	PARROT (J.)
à titre personnel	DEJOURS (P.)
Physiologie et biologie appliquée aux sports	SCHERRER (J.)

B. — CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

1^o MÉDECINE

Biologie médicale.	FAUVERT (R.)
Histoire de la Médecine et de la Chirurgie	COURY (Ch.)
Hygiène et Médecine préventive.	BOYER (J.)
Médecine du Travail.	DESOILLE (H.)
Médecine légale, droit médical et déontologie	DEROBERT (L.)
Pathologie exotique.	BRUMPT (L.-G.)
Pathologie médicale.	BUGE (A.)
— — — — —	BRICAIRE (H.)
— — — — —	CORNET (A.)
— — — — —	HOUSSET (E.)
— — — — —	LAROCHE (Cl.)
à titre personnel	AZERAD (E.)
— — — — —	BOUR (H.)
— — — — —	BROCARD (H.)
— — — — —	CAROLI (J.)
— — — — —	FACQUET (J.)
— — — — —	LAMBLING (A.)
— — — — —	LAUNAY (Cl.)
— — — — —	PAYET (M.)
— — — — —	PERRAULT (M.)
— — — — —	SIGUIER (F.)
— — — — —	WORMS (R.)
— — — — —	BOUVIER (J.)
Pathologie respiratoire.	TURIAF (J.)
Pathologie et Thérapeutique générales	MAURICE (P.)
Thérapeutique	LAMOTTE (M.)
Thérapeutique appliquée.	MARCHE (J.)

Chaires de Cliniques :

Clinique cardiologique (Boucicaut)	LENÈGRE (J.)
— — — — — (Broussais)	SOULIÉ (P.)
Clinique dermatologique (Saint-Louis).	DUPERRAT (F.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)	DEGOS (R.)
Clinique endocrinologique (Pitié)	DECOURT (J.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard).	MOLLARET (P.)
à titre personnel	BASTIN (R.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)	DELAY (J.)
à titre personnel (neuro-psychiatrie).	PICHOT (P.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	CASTAIGNE (P.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	GARCIN (R.)
à titre personnel	LHERMITTE (F.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)	MICHAUX (L.)

	MM.
Clinique des maladies du sang (Broussais)	BERNARD (J.)
à titre personnel (hématologie)	ANDRÉ (R.)
— — —	BOUSSER (J.)
— — —	DREYFUS (B.)
Bicêtre	DEPARIS (M.)
Broussais	MILLIEZ (P.)
Cochin	PÉQUIGNOT (H.)
Cliniques médicales Hôtel-Dieu	BARIETY (M.)
Pitié	DREYFUS (G.)
Saint-Antoine	BOUDIN (G.)
—	CONTE (M.)
—	KOURILSKY (R.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	JUSTIN-BESANÇON (L.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	LEMAIRE (A.)
Clinique et Séméiologie médicales (Antoine-Chantin)	DOMART (A.)
Séméiologie médicale (Lariboisière)	BOUVRAIN (Y.)
— — (Pitié)	RAMBERT (P.)
— — (Rothschild)	WOLFROMM (R.)
Clinique d'Hydrologie et de Climatologie (Bichat)	DEBRAY (Ch.)
à titre personnel	GIBERTON (A.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies métaboliques (Hôtel-Dieu)	DEROT (M.)
Clinique néphrologique (Necker)	HAMBURGER (J.)
à titre personnel	RICHEL (G.)
— —	CROSNIER (J.)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)	ROYER (P.)
Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades)	MOZZICONACCI (P.)
Clinique médicale infantile et de pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	MARIE (J.)
Clinique de pédiatrie (Trousseau)	BRISAUD (H.)
à titre personnel	LESOBRE (R.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)	THIEFFRY (S.)
Hygiène et Clinique de la première enfance (Trousseau)	LAPLANE (R.)
à titre personnel	POLONOVSKI (Cl.)
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laennec)	BROUET (G.)
à titre personnel	KREIS (B.)
— —	MEYER (A.)
Clinique de rééducation motrice	GROSSIORD (A.)
Electroradiologie	LEDOUX-LEBARD (M.)
—	LEFEBVRE (J.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
à titre personnel	FISCHGOLD (H.)
— —	TUBIANA (M.)
— —	CHERIGIE (E.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	DELBARRE (F.)
Clinique rhumatologique (Lariboisière)	SÈZE (S. de)
Clinique toxicologique (Fernand-Widal)	GAULTIER (M.)

2^o CHIRURGIE

Anesthésiologie.	VOURC'H (G.)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
— —	KUSS (R.)
— —	N...
à titre personnel	RAMADIER (J.)
Physiologie et pathologie obstétricales	MORIN (P.)
Technique chirurgicale et chirurgie expérimentale	MONSAINGEON (A.)

Chaires de Cliniques :

Clinique carcinologique (Gustave-Roussy)	DENOIX (P.)
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)	REDON (H.)
à titre personnel	BRÉHANT (J.)
Cliniques chirurgicales	Beaujon. LORTAT-JACOB (J.-L.)
	— BAUMANN (J.)
	Cochin LÉGER (L.)
	Hôtel-Dieu. PATEL (J.)
	Saint-Antoine GOSSET (J.)
	Salpêtrière. SICARD (A.)
Tenon.	OLIVIER (Cl.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard).	ROUX (M.)
Séméiologie et clinique chirurgicales (Broussais)	POILLEUX (F.)
— — — (Saint-Louis)	DEBEYRE (J.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Cochin)	MERLE d'AUBIGNÉ (R.)
— — — — (Foch)	PADOVANI (P.)
— — — — (Beaujon)	GAUCHOIX (J.)
Clinique traumatologique et orthopédique (Raymond-Poincaré)	JUDET (R.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)	FÈVRE (M.)
à titre personnel	CHIGOT (P.-L.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)	DUBOST (Ch.)
Clinique de chirurgie thoracique (Laennec)	MATHEY (J.)
à titre personnel	GAUDART D'ALLAINES (Cl. de)
Clinique chirurgicale et gynécologique (Broca)	HUGUIER (J.)
Clinique obstétricale (Baudeloque)	LEPAGE (F.)
— — (Saint-Antoine)	MERGER (R.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	VARANGOT (J.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID (M.)
à titre personnel	LEBEAU (J.)
Clinique ophtalmologique (Cochin)	BRÉGEAT (P.)
— — (Hôtel-Dieu)	OFFRET (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	AUBRY (M.)
Clinique stomatologique (Salpêtrière)	GERNEA (P.)
Clinique urologique (Cochin)	ABOULKER (P.)
— — (Necker)	COUVELAIRE (R.)

C. — PROFESSEURS SANS CHAIRE

	MM.		MM.
Anatomie	GILLOT (Cl.)	Médecine générale	AUSSANNAIRE (M.)
Anatomie pathologique . .	GOUYGOU (Ch.)	Maladies Infectieuses . . .	DUPONT (V.)
Bactériologie	CHRISTOL (D.)	Neuro-psychiatrie	TARDIEU (G.)
Bactériologie	LE MINOR (L.)	Pédiatrie	ROSSIER (A.)
Biochimie médicale	{ CARTIER (P.) GONNARD (P.) NORDMANN (J.)	Physique médicale	{ COURSAQET (J.) GREMY (F.) PELLERIN (P.)
Chirurgie	CERBONNET (G.)	Physiologie	{ DURAND (J.) GIRARD (Fr.) HUGELIN (A.)
Hématologie	{ BESSIS (M.) BILSKI-PASQUIER (G.)	Stomatologie	CHAPUT (M ^{me} A.)
Hygiène	{ BLANCHER (G.) CORRE-HURST (M ^{me} L.)	Pharmacologie	SCHMITT (H.)
Médecine légale	{ CECCAL P. HADENGUE (A.) FOURNIER (E.)		

D. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

	MM.
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.) Pr. s. ch.

E. — PROFESSEURS ASSOCIÉS

Hormonologie	MORICARD (R.)
Statistique médicale et épidémiologie	SCHWARTZ (D.)
Néphrologie	MAXWELL (M.)

Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J.)
Conseiller administratif	Mlle CHAINTREUIL (G.)
Conservateur en Chef de la Bibliothèque. Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine	M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateurs	{ Mme FORGET (F.), Miles DUMAITRE (P.), LAURENT (H.), LE NOIR (G.)
Bibliothécaires	{ Mmes CONTET (J.), Miles DUROZOY (M.-F.), ROBERGE (D.), LE QUANG LINH (G.), REUGE (M.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41552220_0005

Meis

et

Amicis.

A Monsieur le Professeur MOZZICONACCI.

Qui a bien voulu me faire l'honneur d'accepter
la présidence de cette thèse.

Qu'il trouve ici le témoignage de ma profonde
et respectueuse gratitude pour m'avoir accueillie
dans son service et fait bénéficier de la clarté de
son enseignement.

A Monsieur le Docteur Pham HUU TRUNG.

Qui m'apporta son aide précieuse dans la
réalisation de ce travail.

Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de
ma profonde gratitude.

A mes Maîtres d'Externat :

Monsieur le Docteur MORIN.

Monsieur le Professeur FEVRE.

Monsieur le Docteur J.J. WELTI.

Monsieur le Professeur Agrégé CORNET.

Monsieur le Professeur MOZZICONACCI.

Monsieur le Professeur TURPIN.

Monsieur le Professeur Agrégé BRISSAUD.

Monsieur le Professeur Agrégé MALLET.

INTRODUCTION

La survenue d'un syndrome de perte de sel, chez un nouveau-né pose, outre un problème pronostique immédiat, celui de son étiologie. Nous avons voulu nous arrêter sur l'une de ces étiologies, rare sans aucun doute, mais encore mal connue dans sa physio-pathogénie : le pseudohypoaldostéronisme. A propos d'une observation personnelle, nous insisterons tout particulièrement sur l'importance, pour le diagnostic et une plus juste approche de cette affection, d'une étude approfondie de la fonction minéralo-corticoïde, avec notamment :

- mesure du taux de sécrétion de l'aldostérone
- étude des précurseurs de l'aldostérone

enfin, nous avons regroupé tous les cas publiés, comportant une étude endocrinienne, pour en faire une revue d'ensemble.

PLAN

- Après avoir rapporté le cas de la petite Fanny P., hospitalisée dans le Service du Professeur MOZZICONACCI, nous rappellerons brièvement tous les cas publiés jusqu'à maintenant, et comportant une étude hormonale.
- A partir de ces observations, et tels qu'ils s'en dégagent, nous résumerons et discuterons les différents aspects de cette affection.
- Nous exposerons ensuite et discuterons les autres diagnostics. à éliminer dans la pratique, pour parler de pseudo-hypoaldostéronisme.
- Enfin nous ébaucherons les différentes directions à explorer dans l'avenir susceptibles d'éclairer la pathogénie de cette affection.

FANNY P...., née le 14-11-67

adressée dans le service le 10-12-67, âgée de 3 semaines, pour :
syndrome de perte de sel, par le Docteur PIUSSAN.

DEBUT à 10 jours par des troubles de l'appétit.

ANTECEDENTS :

1^{ère} enfant

grossesse normale

accouchement normal, à terme

PN : 3,400 kg, T. : 53 cm.

allaitement artificiel

séjour à la maternité : aucun trouble, en particulier digestif,
n'est noté.

FAMILLE :

- parents jeunes, non consanguins, bien portants

père : 28 ans, ingénieur

mère : 20 ans

- du côté de la mère :

- 1 soeur décédée en bas âge, de ?

- 1 soeur présente actuellement des malaises à type de
lypothermies avec hypotension. Une exploration de la fonction
surrénalienne s'est révélée être normale.

HISTOIRE DE L'ENFANT

- à partir du 10^{ème} jour :

l'enfant ne finit plus ses biberons

elle est constipée

son poids est stationnaire.

- à 12 jours :

1^{ère} crise convulsive généralisée (hypotonique pure) survenue
au début du biberon

Le médecin qui la voit prescrit : soludécadron 2 mg
heptamyl

Les 2 jours suivants : l'EG est excellent, l'appétit normal.

- à 14 jours :

nouvel épisode convulsif

le médecin constate alors une déshydratation marquée,
il prescrit à nouveau 2 mg de soludécadron,
et adresse l'enfant à l'Hôpital de Calais, le 28 nov.

HOSPITALISATION A CALAIS : du 28 nov. au 9 déc. 1967.

A L'ENTREE

On note :

- une agitation incessante avec pleurs
- une soif vive, mais l'enfant vomit ou rejette la plus grande partie de ses biberons et,
- 10' après leur prise : l'enfant devient pâle, et présente des mouvements spasmodiques des extrémités
- par ailleurs lors des pleurs, il existe un strabisme net.

L'EXAMEN :

montre :

- une déshydratation importante, le poids est à 3,200 kg (le poids de naissance était à 3,400 kg).
- une tachycardie à 150-160 par minute.
- une TA à 7/5
- une hypotonie marquée
- le reste de l'examen neurologique et viscéral est normal.

LES DIAGNOSTICS EVOQUES :

devant ces vomissements sont alors :

- 1 - une HYPO-CALCEMIE NEO-NATALE
- 2 - une HYPOGLYCEMIE POST-PRANDIALE ou par intolérance au fructose, ou à la leucine.
- 3 - une anomalie gastro-intestinale
- 4 - une HYPERPLASIE CONGENITALE DES SURRENALES, AVEC PERTE DE SEL, type SYNDROME DE DEBRE-FIBIGER.

LES EXAMENS COMPLEMENTAIRES

- éliminent une infection
 - et permettent d'infirmar les 3 premiers diagnostics : en effet
 - la calcémie = 98 mg/l
 - la glycémie = 0,79 g/l
 - les examens radiologiques du tube digestif sont normaux.
 - Par contre, les ionogrammes sont très perturbés, et révèlent :
une HYPOCHLORO-NATREMIE
- | | | | | |
|----------|----------------|-----|-------|----------------|
| le 29-11 | NA = 130 mEq/l | K = | mEq/l | Cl = 128 mEq/l |
| le 30-11 | 136 | | 5,6 | 105 |
| le 4-12 | 123 | | 4 | 94 |
| le 5-12 | 123 | | 7,2 | 94 |
- il existe à l'E.C.G. des signes d'hyperkaliémie nette.

AU COURS DE L'HOSPITALISATION

- Les vomissements persistent
- La déshydratation nécessite l'apport d'une perfusion avec
1 gr/jour de sel.
à l'arrêt de celle-ci, l'enfant présente à nouveau un état toxique
avec diarrhée (avec un staphylocoque pathogène à la coproculture).

AU TOTAL

Le contexte clinique de déshydratation, à répétition, associé, sur le plan biologique à une hypochloro-natrémie orientée, malgré l'absence de signes génitaux évidents vers le diagnostic d'HYPERPLASIE SURRENALE CONGENITALE avec PERTE DE SEL.

L'enfant est alors adressé dans le service avec un traitement de :

- SYNCORTYL : 1 mg/j
- HYDROCORTISONE : 25 mg/j
- NaCl : 2 gr/j

HOSPITALISATION AUX ENFANTS-MALADES le 9-12-67

A L'ARRIVÉE :

devant l'aspect sub-toxique de l'enfant : grisâtre, avec un pli cutané paresseux, le traitement par DOCA et sel est poursuivi pendant 2 jours d'autant plus qu'existait une hyperkaliémie à 7 mEq/l vérifiée par un macro-prélèvement.

Elle est alors âgée de 1 mois, pèse : 3,400 kg (soit le poids de naissance).
mesure : 54 cm
son P.C. : 36 cm.

L'EXAMEN A L'ENTREE

1 - EG et HYDRATATION :

- l'enfant est pâle, mais l'aspect général est satisfaisant
- elle boit bien, ne vomit pas, est légèrement constipée
- l'hydratation est bonne, la diurèse est de 100 à 150 cc
- la TA : 7/5 (au flush) et se maintiendra toujours par la suite entre 6 et 7.
- la fontanelle est largement ouverte, bombante lors des cris.
- pas d'infection en dehors d'un muguet buccal.

2 - EX. VISCERAL

- il existe un discret souffle systolique de base, sans irradiation.
- l'abdomen est normal
- les fosses lombaires sont libres
- les organes génitaux externes sont normaux.

3 - EX. NEUROLOGIQUE

- on note une asymétrie faciale, avec ptosis de la paupière gauche et déviation de la commissure labiale, signes qui persisteront pendant quelques jours.
- une hypotonie diffuse, plus marquée aux membres inférieurs

4 - LES TEGUMENTS

- ne présentent, ni pigmentation anormale, ni éruption particulière.

DEVANT CET EG RELATIVEMENT SATISFAISANT

et l'absence de signes évocateurs d'une hyperplasie surrénale congénitale, ou d'un hypocorticisme,

UN ESSAI D'ARRET DE TOUTE THERAPEUTIQUE est entrepris sous surveillance clinique et biologique.

Cet essai est très mal supporté :

- cliniquement, au bout de 12 h, avec réapparition :
 - des vomissements
 - de la diarrhée
 - et chute de poids de 100 gr.

à la 24ème heure : apparition de clonies bilatérales des membres supérieurs.

- biologiquement : la Natrémie est à 132 mEq/l

la Kaliémie à 4,5 mEq/l

et oblige à perfuser l'enfant qui reçoit alors 300 cc de sérum physiologique.

ON DECIDE ALORS DE REPRENDRE SEULEMENT LE SUPPLEMENT DE SEL DE 3 GR
PENDANT LA DUREE DES DOSAGES HORMONAUX.

HYPOTHESES DIAGNOSTIQUES :

Avant d'envisager les différentes périodes de l'évolution, nous énumérerons rapidement, en les éliminant les causes d'origine extra-surrénales qui peuvent être évoquées devant des crises répétées de déshydratation.

1 - Au niveau rénal :

- une tubulopathie :

mais l'examen des urines ne montrait :

ni hyper-aminoacidurie

ni protéinurie

ni glycosurie

et il n'existait pas d'acidose hyperchlorémique.

- un diabète insipide :

mais il n'existe :

ni hémococoncentration

ni hyperélectrolytémie

la densité urinaire est normale

- un diabète sucré :

mais la glycémie est normale

il n'y a pas de glycosurie

l'hyperglycémie provoquée est normale.

2 - Une mucoviscidose :

mais le test de la sueur est normal,

dès lors l'origine surrénalienne de ce syndrome semble probable :

- non pas tellement l'hyperplasie surrénale congénitale, type Debré-Fibiger, étant donné l'absence de virilisme.
- que :
 - 1 - un hypocorticisme
 - 2 - un hypoaldostéronisme primaire
 - 3 - ou un pseudo-hypoaldostéronisme.

EVOLUTION-CONDUITE DIAGNOSTIQUE ET THERAPEUTIQUE

plusieurs périodes sont à considérer :

1ère PHASE DE 6 JOURS

l'enfant reçoit un supplément de sel, pendant les dosages hormonaux.
l'apport total de Na = 57 mEq/j

Cliniquement :

l'enfant boit bien, et prendra 150 gr pendant cette période.
mais elle reste pâle et subtoxique
un bref épisode de trémulations au niveau des membres supérieurs,
avec hyperexcitabilité ostéo-tendineuse, un réflexe de Moro
explosif, et un EEG normal survient, non expliqué par les examens
biologiques que nous allons voir.

Biologiquement :

- dans le sang : le Na oscille entre 134 et 140 mEq/l
le K " " 5,5 et 6,2 "
- dans les urines :
le Na est éliminé à raison de 20 à 30 mEq/j
le K " " " 7 à 8 "
- la balance sodée est positive.

2ème PHASE DE 9 JOURS (Tab. III).

Les dosages hormonaux étant terminés, l'enfant reçoit :

Na : 57 mEq/j
DOCA : 1 mg/j

Cliniquement :

- on note l'alternance d'un état grisâtre et d'un meilleur aspect.
- il n'existe pas de signe de déshydratation
- l'enfant s'alimente normalement,
et malgré une diarrhée intercurrente, avec colibacille pathogène
à la coproculture, l'enfant prendra pendant ces 9 jours, 250 gr.
- Parallèlement, l'état neurologique s'améliore.

Biologiquement :

- dans le sang : le Na reste entre 132 et 142 mEq/l
le K " " 4,7 et 6,8 mEq/l
- dans les urines : le Na est éliminé au taux de 11 mEq/24 h.
- la balance sodée est toujours positive.

Au total :

On a l'impression d'une nette amélioration.

3ème PHASE DE 19 JOURS (Tab.IV)

Elle débute par un test au Synacthen.

En prévision de la possibilité d'un collapsus, l'épreuve au Synacthen est faite avec une perfusion de sérum glucosé, et immédiatement à la fin de l'épreuve, on met en route un traitement par :

HYDROCORTISONE : 20 mg/j

en continuant :

DOCA : 1 mg/j

Na : 57 mEq/j

Cliniquement :

- l'adjonction d'Hydrocortisone n'amène pas d'amélioration spectaculaire.
- l'enfant a toujours un teint grisâtre, il vomit par intermittence,
son poids est stationnaire.
- un nouvel essai d'arrêt du supplément de sel est mal toléré,
il déclenche l'apparition :
 - . de rejets
 - . d'une perte de poids de 125 gr en 24 h.
 - . sans aggravation, toutefois des signes biologiques,et nous force à reprendre le supplément de sel.

Biologiquement :

- dans le sang : la Natrémie est toujours un peu basse entre
130 et 135 mEq/l
le K plafonne vers 5,5 mEq/l
- dans les urines: la Natriurie : 40 mEq/l
- la balance sodée est positive.

Au terme de cette période,

l'hypothèse d'un HOPOCORTICISME est écartée par l'épreuve au Synacthen qui est normale; on envisage alors de supprimer le sel supplémentaire.

4ème PHASE DE 8 JOURS (Tab. I)

le Na est progressivement baissé en 4 jours et au taux de 6 mEq/j.
Le traitement par Hydrocortisone (20 mg)
et DOCA (1 mg)
est poursuivi.

Cliniquement :

On note une légère aggravation clinique, en particulier due à une surinfection à colibacille pathogène.
L'enfant s'alimente moins bien, et rejette une partie de ses biberons.
Son poids est stationnaire.

Biologiquement :

- dans le sang : le Na tombe nettement en-dessous de la normale
ne dépassant pas 130 mEq/l
il atteint le minimum de 123 mEq/l le 5ème jour.
le K reste stable autour de 5 mEq/l
- dans les urines : la Natriurie s'abaisse à 6 mEq/j (soit l'apport digestif).
La concentration s'abaissant jusqu'à 38 mEq/l
- La balance sodée : compte tenu des pertes par la peau (estimée à environ 2 mEq/j), est négative.

EN RESUME
=====

Ainsi, la difficulté rencontrée du point de vue clinique et biologique, chaque fois que l'apport sodé supplémentaire est supprimé, et l'absence de toute amélioration clinique et biologique par la DOCA et l'Hydrocortisone plaident en faveur d'un pseudo-hypoaldostéronisme.

Un premier dosage de l'aldostérone urinaire nous donne le chiffre de : $8 \mu\text{g}/24 \text{ h}$.

Ce taux permet d'écarter définitivement un hypoaldostéronisme vrai, mais n'est pas concordant avec les conclusions tirées des différentes périodes d'exploration.

Il est alors décidé, pour être sûr que le dosage urinaire ne soit pas entaché d'erreur par des difficultés de recueil d'urines, d'effectuer une étude du taux de la sécrétion d'aldostérone, à l'aide de l'aldostérone marquée au tritium.

Cette épreuve, faite après suppression pendant 24 h de la quantité supplémentaire de NaCl, permet, devant des résultats très élevés, d'affirmer le diagnostic de pseudo-hypo-aldostéronisme.

5ème PHASE (Tab.II)

L'enfant est remise à un apport de Na total de 57 mEq/j ,
et l'hydrocortisone est baissée progressivement;
la DOCA est arrêtée.

Cliniquement :

L'amélioration est nette.

L'enfant prend 700 gr en 20 jours, et s'alimente sans aucun trouble.

Biologiquement :

L'ionogramme est toujours dans les limites de la normale.

La balance sodée est positive.

L'ENFANT SORT AVEC UN TRAITEMENT DE ClNa : 3 gr.

Elle a 3,5 mois, pèse : 4,700 kg (= PN + 1,300 kg), mesure : 58,5 cm.

2ème HOSPITALISATION EN MAI 1968

Cette réhospitalisation a pour but d'apprécier l'état clinique et biologique de l'enfant après 3 mois de traitement, comportant uniquement une adjonction de 3 gr de sel au régime.

Cliniquement :

- aucun incident n'a eu lieu depuis sa sortie.
- la croissance staturo-pondérale est satisfaisante :
à 6,5 mois l'enfant pèse 7,000kg.
- l'éveil est bon.

Biologiquement :

- L'ionogramme sanguin est normal.

Il est décidé également, de revoir le taux de sécrétion de l'aldostérone sous 3 gr de sel.

L'enfant sort avec le même traitement.

LES EXAMENS COMPLEMENTAIRES ET LES DIFFERENTES EPREUVES DIAGNOSTIQUES

1 - LES PERTURBATIONS ELECTROLYTIQUES

a) dans le sang :

- elles étaient très nettes au début des troubles (à Calais)
hyponatrémie marquée à 123 mEq/l
hyperkaliémie " 7 "
- elles le sont beaucoup moins dans le service, et l'hyponatrémie ne se révèle aussi nettes qu'au début, que lors de l'épreuve de restriction sodée, tombant au 5ème jour à 123 mEq/l tandis que le K reste aux alentours de 5 mEq/l; parallèlement, la courbe de poids s'infléchit ou est stationnaire, et l'EG est atteint.
- avec un apport sodé de 57 mEq/j :
on observe une correction des troubles électrolytiques :
la natrémie se maintient dans les limites de la normale.
parallèlement, la courbe de poids et l'EG sont satisfaisants, montrant bien le lien étroit avec l'apport de sel.
(tous nos prélèvements sont des micro-prélèvements, d'où la difficulté d'interprétation des valeurs du K, avec le risque accru d'hémolyse).

b) dans les urines :

- en raison des fréquentes diarrhées et du mauvais état cutané du siège de l'enfant, nous avons eu d'énormes difficultés pour obtenir des recueils d'urine portant sur 24 h. nos résultats ne sont donc pas très nombreux.

- Jamais nous n'avons constaté de perte de sel, sauf lors de l'épreuve de restriction sodée, où la balance était légèrement négative; par contre, la natriurie nous a toujours paru être parallèle à l'apport digestif.
- Quant à la kaliurie, elle est toujours restée normale, non influencée par les différents traitements.

2 - LES FONCTIONS RENALES

sont normales et les différents examens ont donné les résultats suivants :

- culot urinaire : normal, en particulier,
 - . pas de protéinurie
 - . examen cyto-bactériologique : normal, en dehors d'une infection intercurrente.
- pH : 7
- densité urinaire : 1003 à 1020
- urée sanguine : 0,35 à 0,45 g/l
- clearance de la créatinine : normale
- chromatographie : très légère hyperamino-acidurie
- U.I.V. : normale.

3 - LES FONCTIONS SURRENALES

- L'hyperplasie congénitale des surrénales a pu être éliminée devant :
 - . un sexe chromatinien féminin
 - . un âge osseux normal en rapport avec l'âge de l'enfant
 - . une élimination normale dans les urines de :
 - 17 céto-stéroïdes : traces
 - 17 hydroxy-stéroïdes : 0,3 mg/24 h.
 - prégnanétriol : traces
 - FSH : 3 U.souris
- (dosages faits au laboratoire du Pr.JAYLE).
- Une insuffisance cortico-surrénale a pu être également éliminée devant une fonction gluco-corticoïde normale :

Le test au Synacthen :

	cortisol (μ g/100 ml)
avant injection	18,1
après "	83,4
de 0,125 mg	

(dosage fluorométrique de DE MOOR, la normale étant : $18,5 \pm 6,5 \mu$ g/100 ml)

- Par contre les explorations concernant la fonction minéralo-corticoïde sont franchement anormales :

1) 2 dosages de la tétra-hydroaldostérone urinaire ont été faits par Mr. LEGRAND au laboratoire de l'Hôpital de la Salpêtrière.

a) après arrêt du traitement hormonal et arrêt depuis 24 h des 3 g de NaCl supplémentaire :

TETRAH = 80μ g/24 h.

la normale étant de : 40 à 60μ g/24 h, en régime normosaté
ce résultat est nettement pathologique;

b) après 4 mois de traitement, comportant seulement 3 g de NaCl :

TETRAH H. = 136μ g/24 h.

ces dosages ont été couplés avec un dosage du taux de sécrétion de l'aldostérone par traceur radio-actif, qui montre des chiffres extrêmement élevés ; qui sont respectivement de :

pour a) 340μ g/24 h

et b) 284μ g/24 h

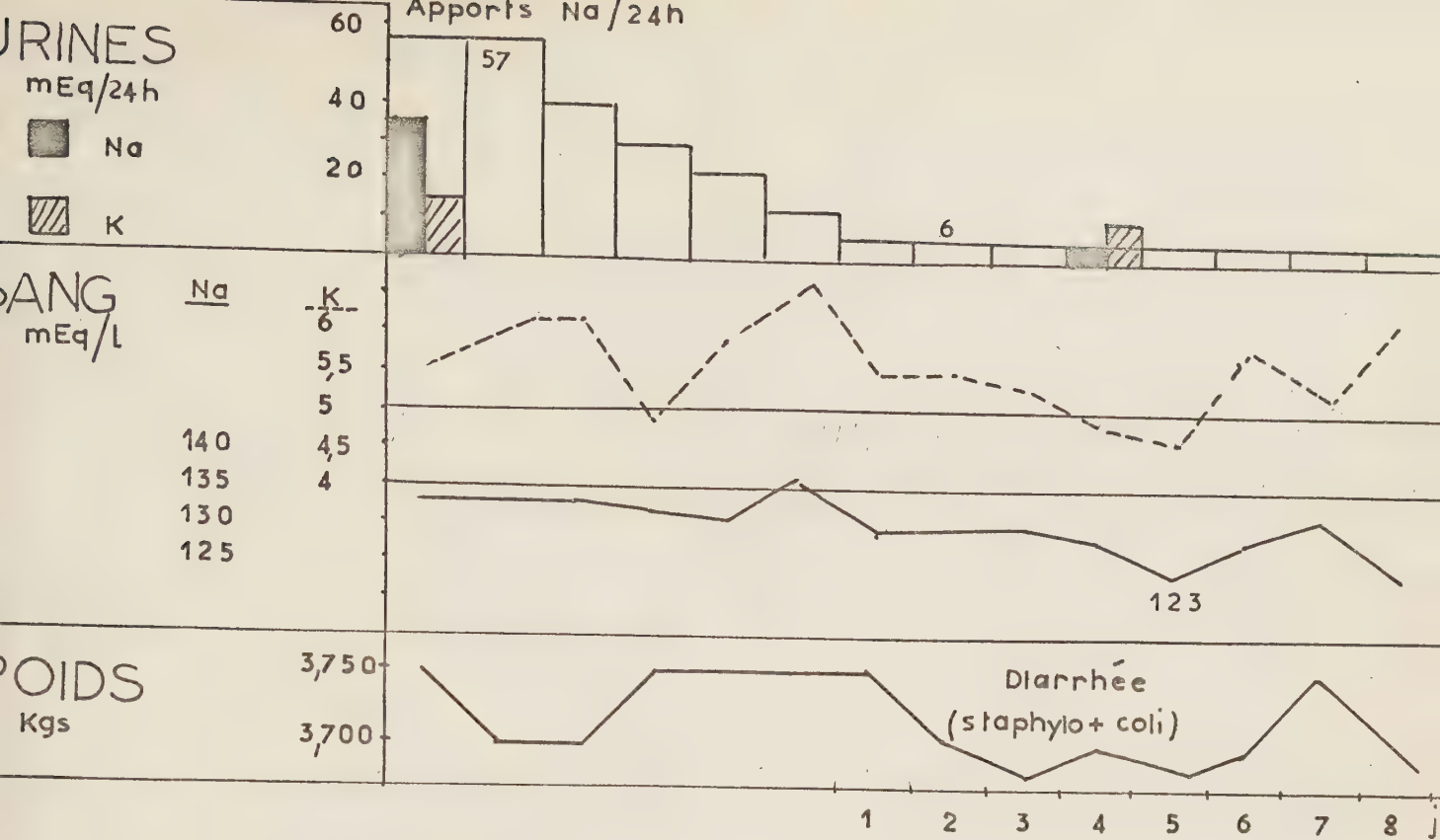
2) Par ailleurs il n'y a pas de trouble de l'hormonosynthèse ; en effet :

a) L'élimination urinaire des précurseurs de l'aldostérone est normale: en particulier

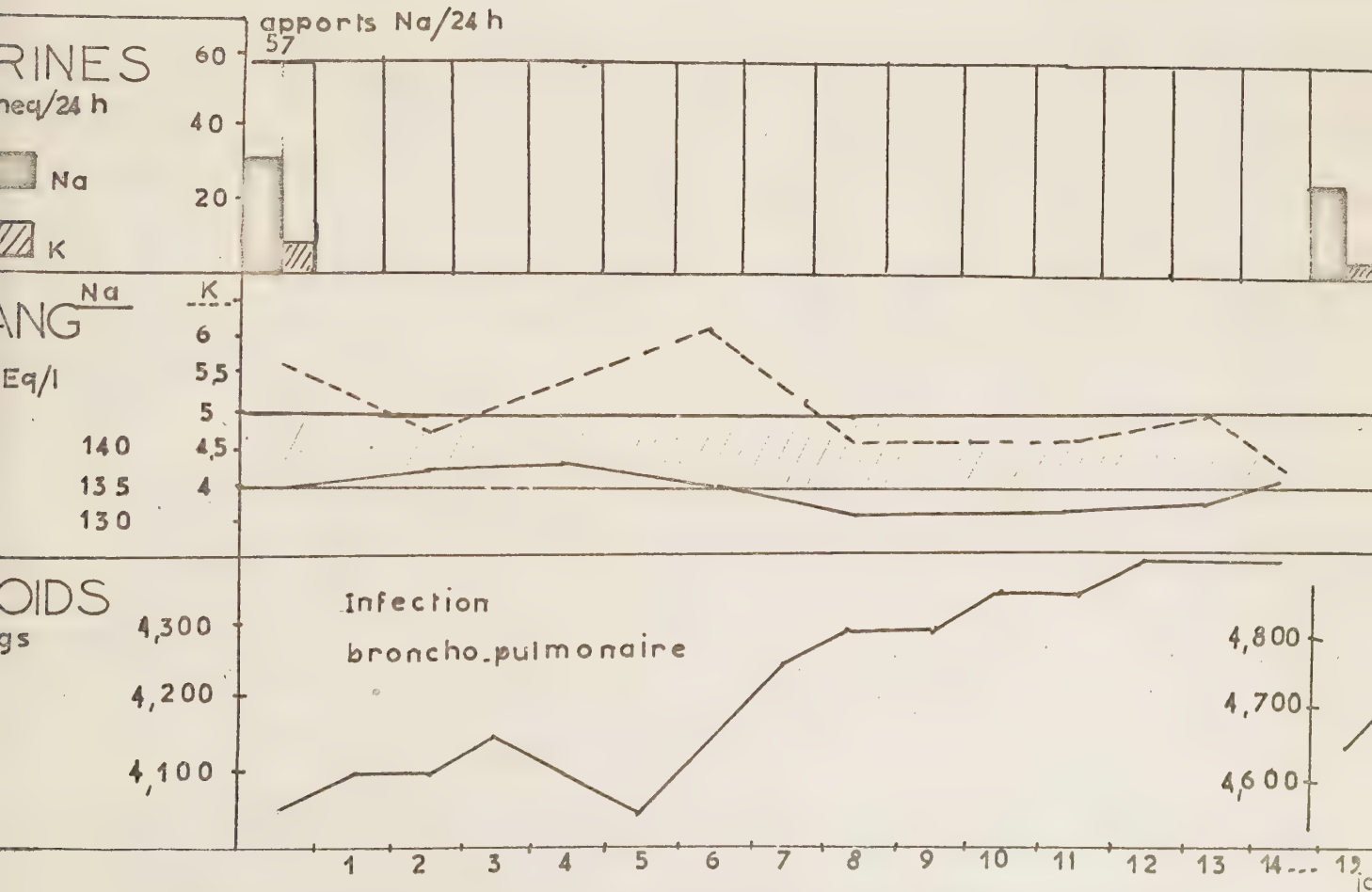
la 18 O H corticostérone

la corticostérone.

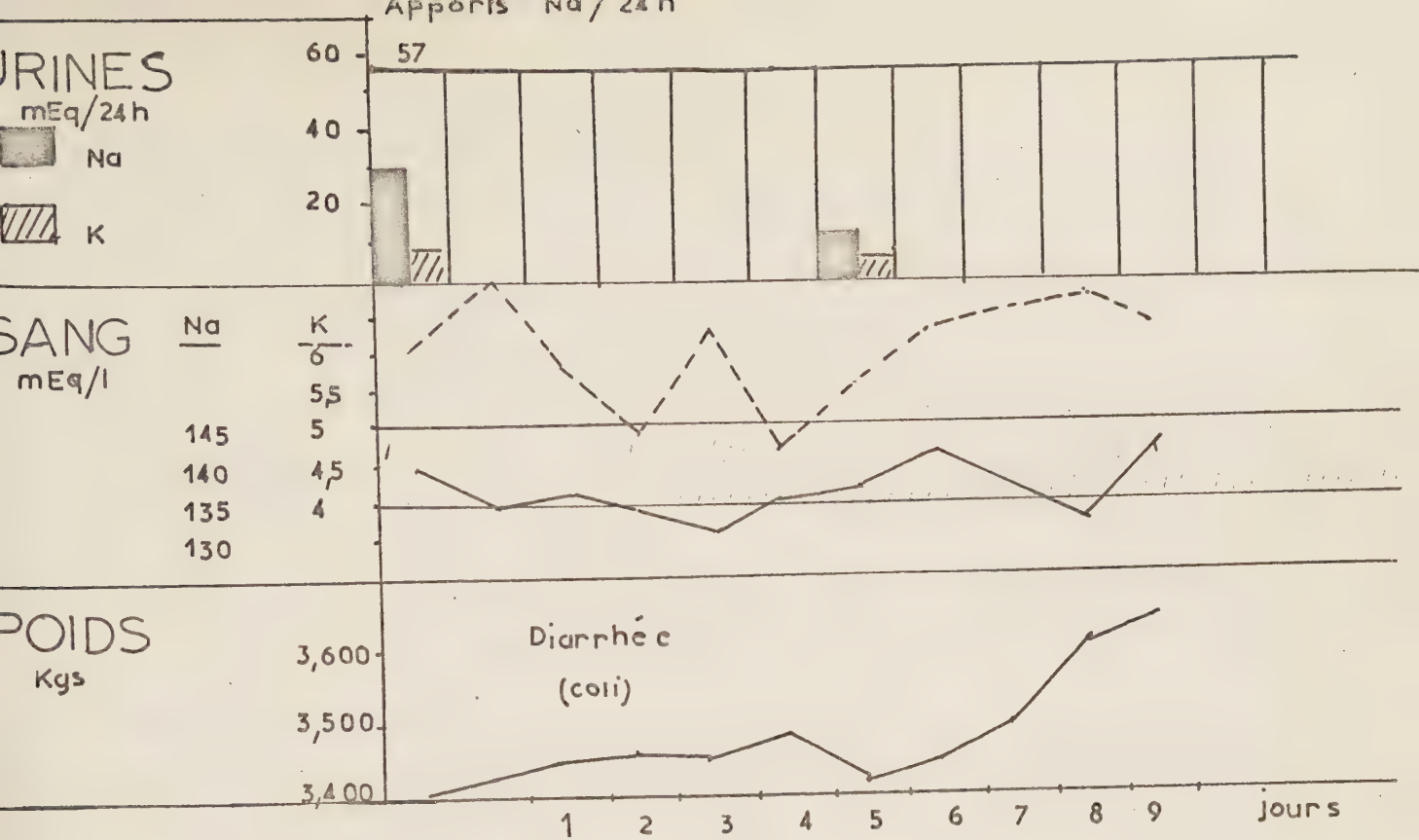
b) L'injection de 18 O H corticostérone marquée montre un taux de sécrétion de 18 O H B normal (303μ g/24 h). Il n'existe pas de blocage à ce niveau. L'élimination urinaire est normale qualitativement et quantitativement.



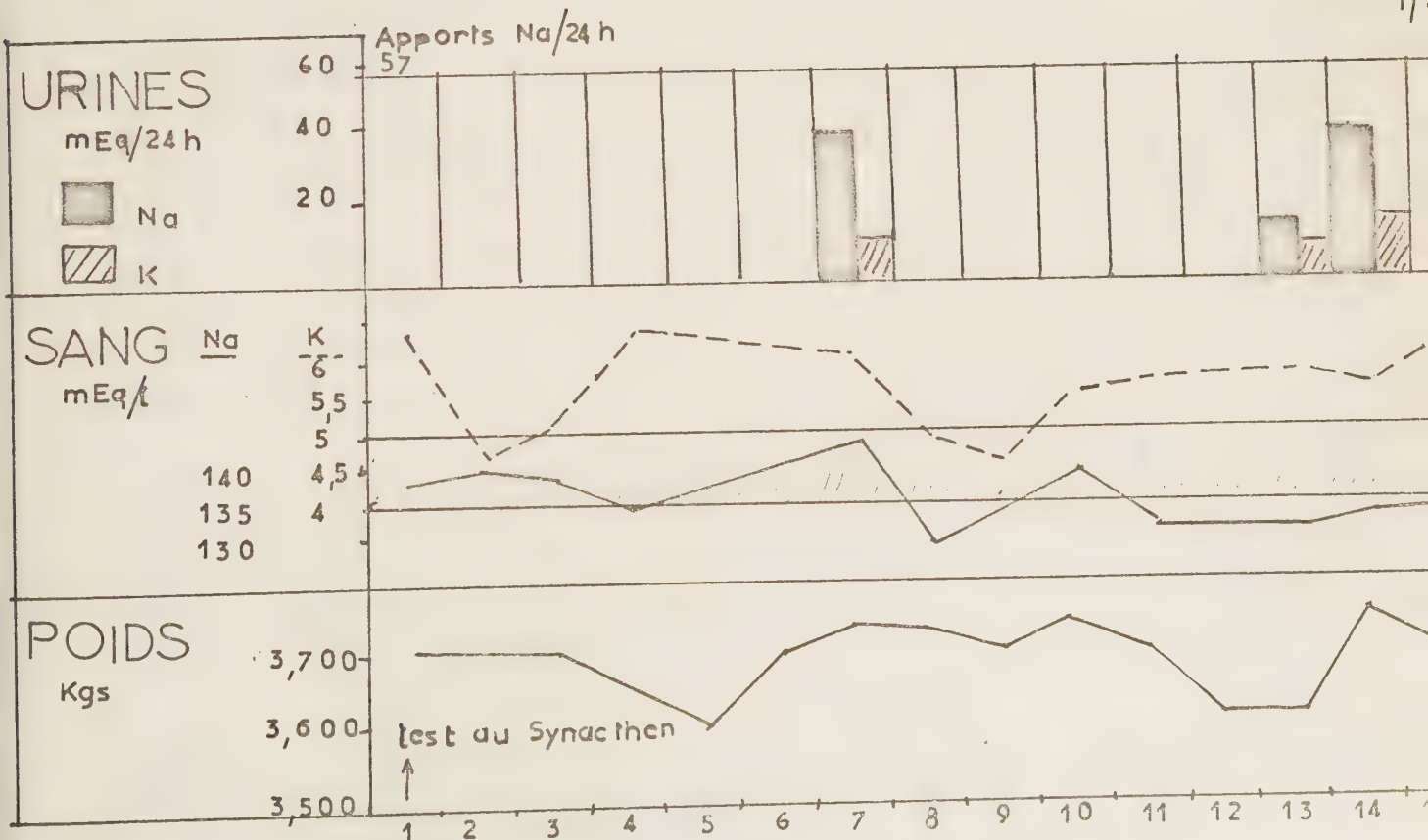
TAIB.1 RESTRICTION SODEE : 1,6 mEq/kg/j



TAIB.2 AVEC UN SUPPLEMENT DE NA



TAIB. 3 EFFETS THERAPEUTIQUES: DOCA :1mg/j
Na: 57 mEq/j



TAIB. 4 DOCA :1mg/j + H CORTISONE : 20 mg/j
+ NA : 57 meq/j

OBSERVATION N° 1 (DONNELL ET LITMAN)

Il s'agit d'un garçon dont les troubles ont débuté dès les premiers jours de la vie par :

- des vomissements
- une courbe de poids insuffisante

associés à des lésions cutanées eczémateuses.

ANTECEDENTS :

5ème enfant : grossesse et accouchement furent normaux.

P.N. = 3,660 kg.

La famille : les parents étaient bien portants, non consanguins;

la fratrie ne présentait aucune anomalie particulière.

HISTOIRE DE L'ENFANT :

- début : précoce, dès les premiers jours par les troubles sus-cités.
- jusqu'à l'âge de 7 mois : la croissance staturo-pondérale est lente, malgré un bon appétit, les vomissements sont rares, l'éruption eczémateuse subit de nombreuses poussées malgré les traitements locaux.
- à 7 mois : 1ère hospitalisation, pour bilan de ce retard staturo-pondéral.

Examen clinique :

L'hypotrophie staturo-pondérale est très importante :

Poids : 3,855 kg (soit 200 gr de + que le P.N.)

La déshydratation est très marquée, accompagnée d'une constipation rebelle.

L'éruption est très étendue.

A ce tableau est associé : . une hypotonie

. un retard psycho-moteur net.

Biologiquement :

Il existe un syndrome de perte de sel : les anomalies électrolytiques sont très marquées, avec à l'entrée :

une natrémie = 119 mEq/l

une kaliémie = 6,4 "

une chlorémie = 86 "

Dans les urines : la natriurie est importante : 30 mEq/24 h pour un apport sodé de 35 mEq/jour.

La diurèse est conservée, malgré la déshydratation.

HYPOTHESES SUCCESSIVES :

a) L'enfant fut d'abord traité comme une hyperplasie surrénale congénitale, mais ce diagnostic fut abandonné devant les dosages hormonaux normaux.

b) fut alors évoquée une insuffisance surrénale :

- primitive : mais le test à l'ACTH est normal,
- secondaire : hypophysaire,

hypothèse en faveur de laquelle on relevait des signes hypothyroïdiens :

- . la constipation
- . le retard très accusé de l'âge osseux (à 7 mois, il égalait celui d'un nouveau-né).
- . une fixation basse de l'I 131 (qui fut expliquée par la suite, par l'usage répété de pommades iodées).

L'enfant fut alors traité avec de l'extrait thyroïdien; cependant au cours de cette hospitalisation, on s'aperçut rapidement que le syndrome de perte de sel était résistant à la DOCA, et à l'hydrocortisone à doses thérapeutiques; et que l'enfant était considérablement amélioré sur tous les plans : statur-pondéral, psycho-moteur et cutané, par un supplément de sel.

Il sortit à l'âge de 10 mois avec une dose totale de Na = 166 mEq/j et un traitement par l'extrait thyroïdien.

- à 11 mois, il fut à nouveau hospitalisé pour réapparition de :

- . vomissements
- . constipation
- . éruption cutanée

de nouvelles explorations confirmèrent l'origine rénale de ce syndrome de perte de sel, et la non réponse du tubule à l'aldostérone endogène, et aux hormones minéralo-corticoïdes exogènes.

LES EXAMENS COMPLEMENTAIRES :

1) L'étude de la fonction surrénale :

- La diurèse provoquée était normale, il n'existait pas d'opsiurie.

- Les dosages hormonaux étaient normaux (cf. tab.), excepté l'aldostéronurie.

En effet celle-ci était extrêmement élevée :

avec un régime contenant 35 à 40 mEq/j de Na : $335 \mu \text{g/j}$

" " " " 85 " " : 2,5 "

après restriction sodée : 887 "

2) Les fonctions rénales :

furent explorées très à fond et se révélèrent toutes normales :

- tant pour les examens courants (culot urinaire, U.I.V.)

- que pour les explorations de :

. la fonction glomérulaire

. la fonction tubulaire (en particulier l'étude du pouvoir d'acidification).

3) Les effets des traitements :

- A.C.T.H., DOCA, 9 FLUORO HYDROCORTISONE :

ne produisent aucun effet significatif, et n'entraînent aucune modification urinaire.

- Na :. La restriction sodée entraîna au 3ème jour une déshydratation aiguë; biologiquement l'enfant était incapable de réduire l'élimination urinaire de Na; la concentration de Na ne descendit jamais en dessous de 59 mEq/l.

- une charge en sel entraîna une amélioration clinique indiscutable et une normalisation électrolytique.

Dans les 2 cas, la natriurie variait parallèlement à l'apport de Na.

DONNELL EN CONCLUT :

Qu'il n'existait pas d'anomalie rénale ou surrénale autre qu'une insensibilité des tubules aux minéralocorticoïdes.

En faveur de cette hypothèse. l'aldostérone présente dans les urines en quantité excessive, répondait à une charge ou une restriction sodée mais semblait inefficace.

.l'inactivité des traitements par les minéralocorticoïdes.

Dès lors l'enfant sera soumis à une supplémentation saline de 5 g/j, l'état clinique et biologique est bon, le développement psychomoteur satisfaisant.

à 14 mois : le supplément de sel pourra être arrêté sans aucun trouble mais l'enfant conserve un certain degré d'hypotrophie staturo-pondérale.

OBSERVATION N° 2 (LELONG et ALAGILLE)

Il s'agit d'un garçon dont les troubles ont débuté dès les premiers jours par une insuffisance pondérale.

ANTECEDENTS :

1er enfant : dont la grossesse et l'accouchement furent normaux
P.N. : 3,020 kg.

Les parents n'étaient pas consanguins, mais on notait dans les antécédents de la mère, une croissance difficile dans les premiers mois de sa vie : jusqu'à 6 mois elle aurait présenté une anorexie, des vomissements et une insuffisance pondérale importante; ces troubles auraient régressé progressivement et à l'âge de 2 ans, sa croissance aurait été normale.

HISTOIRE DE L'ENFANT :

- début : dès les premiers jours, après une chute de poids importante, l'enfant ne prend que très peu de poids, et à 3 mois n'a dépassé son poids de naissance que de 200 gr; aucun trouble n'est noté (en particulier : digestif), en dehors d'un épisode fébrile inexpliqué.

- à 4 mois l'enfant est hospitalisé à Saint-Lô :
L'enfant étant très anorectique, il reçoit en perfusion veineuse du sérum physiologique ce qui entraîne une amélioration transitoire nette; dans l'hypothèse d'une hyperplasie surrénale congénitale, on lui ajoute de la DOCA et de l'hydrocortisone qui n'entraînent aucune amélioration; l'état de l'enfant étant très précaire, on l'adresse alors dans le service du Pr.LELONG.

- Dans le Service du Pr.LELONG : il a 5,5 mois.

Cliniquement :

- . Température : 39° sans signe d'infection.
- . L'hypotrophie staturo-pondérale est considérable : poids : 3,300 kg
taille: 60 cm.
- . Le pannicule adipeux a disparu sur l'abdomen et sur les cuisses.
- . La déshydratation est importante, globale; cependant la langue est humide et la fontanelle, bombante.
- . La TA est normale.
- . Les organes génitaux externes sont normaux.
- . Il n'existe pas de signe cutané anormal.

Biologiquement : les examens confirment l'existence d'un syndrome de perte de sel.

Dans le sang : Na = 124 mEq/l

K = 5,2 "

Cl = 84

Dans les urines :

Na = 10 mEq/j

Cl = 12,4 "

L'apport sodé étant de 7 mEq/j, la balance sodée est négative.

HYPOTHESES DIAGNOSTIQUES SOULEVEES :

- 1) Une hyperplasie surrénale congénitale avec perte de sel, type Debré-Fibiger : mais : les organes génitaux externes sont normaux,
le sexe chromatinien est masculin
les dosages hormonaux sont normaux, sauf les 17 OH
urinaires qui sont un peu élevés .
- 2) Une insuffisance surrénale :
mais les corticoïdes urinaires sont normaux, voire même un
peu élevés.
- 3) Une néphropathie globale avec perte de sel :
mais les fonctions rénales sont normales.
- 4) Enfin, un hypoaldostéronisme, ou une augmentation du "salt loosing
factor", ou encore une insensibilité du tubule à l'aldostérone.

EPREUVES THERAPEUTIQUES

- 1) DOCA (5 puis 10 mg/j pendant 8 jours)
les anomalies électrolytiques restent tout aussi importantes.
- 2) Na : - une charge en Na (supplément de 4 g/j)
entraîne : une prise de poids
une normalisation des ionogrammes
le bilan sodé est positif.

- par contre la restriction sodée est mal supportée : avec réapparition au 11ème jour d'une chute de poids, d'une hyponatrémie, hyperkaliémie, et d'un bilan sodé négatif.

LE DIAGNOSTIC SERA FAIT :

devant le dosage de l'aldostéronurie : très élevée
200 μ g/j : à l'entrée
350 " : après restriction sodée
10 " : après surcharge en sel.

EVOLUTION :

Elle sera très satisfaisante avec un supplément de 4 g de sel.
En 4 mois l'enfant prendra 2,500 kg.
Le sel pourra être arrêté à 2 ans sans trouble.

HYPOTHESES PATHOGENIQUES SOULEVEES ALORS : pour expliquer le caractère transitoire du trouble :

- a) trouble enzymatique transitoire;
 - b) ou adaptation tardive de l'organisme à une anomalie enzymatique congénitale et définitive.
-

OBSERVATION N° 3 (ROYER et Coll).

Il s'agit d'un garçon dont les troubles ont débuté les premiers jours par des vomissements.

ANTECEDENTS :

- 1er enfant : grossesse et accouchement furent normaux.

P.N. : 4,000 kg.

- Les parents sont consanguins (algériens).

un autre enfant né 1 an après, n'a présenté aucun incident, les premiers mois de sa vie.

HISTOIRE DE L'ENFANT :

- début : dès les premiers jours : par des vomissements; leur persistance fit hospitaliser l'enfant à l'âge de 12 jours; les examens de routine furent normaux, et l'enfant fut rendu à sa famille sans qu'une cause ait été trouvée.

- à 1 mois, la persistance des vomissements, avec déshydratation et perte de poids nécessite une réhospitalisation à l'Hôpital de St Germain en Laye. Il pèse : 3,400 kg (soit 600 gr de moins qu'à la naissance)

il est extrêmement déshydraté, et cachectique.

des examens radiologiques éliminent une anomalie digestive mais surtout : on est frappé par les perturbations hydro-électrolytiques :

hyponatrémie à 127 mEq/l

hypochlorémie à 86 "

hyperkaliémie à 6,7 "

avec conservation d'une élimination sodée marquée : 178 mEq/l
(12 mEq/j).

Les hypothèses envisagées : - mucoviscidose

- néphropathie tubulo-interstitielle

- insuffisance surrénale

seront infirmées par les examens complémentaires normaux, en particulier les dosages hormonaux, sauf l'aldostéronurie : très augmentée atteignant 140 μ g/j.

Il est alors adressé dans le Service du Pr. ROYER pour investigations complémentaires.

L'enfant a 4 mois, pèse : 4,700 kg (PN + 700 gr) et mesure 58 cm.

Il est très hypotrophique, le pannicule adipeux est presque inexistant.

La déshydratation est discrète.

La diurèse est aux alentours de 100 à 300 cm³/j.

La TA + 9/6

Le reste de l'examen est normal, en particulier les organes génitaux externes.

Les examens confirment :

1) Les perturbations hydroélectrolytiques :

- hyponatrémie constante : 120 à 130 mEq/L

Natriurie importante, à peu près équivalente aux apports traduisant une fuite urinaire du Na.

- en régime hyposodé : la balance sodée est franchement négative, les anomalies biologiques accentuées.

- avec un supplément de sel : ces anomalies se corrigent, et ceci parallèlement à l'amélioration clinique.

2) Les fonctions rénales :

- Les examens courants sont normaux

- en période de déshydratation, il existe :

. une légère atteinte du pouvoir de concentration (qui reviendra à la normale quand l'enfant recevra 3 g de sel).

. une diminution de la clearance de la créatinine endogène, qui elle, persistera.

- une ponction biopsie révélera des lésions de glomérulosclérose focale sans modification évidente des tubes, qui ne peuvent être affirmées comme pathologiques chez un nourrisson de cet âge.

3) Les fonctions surrénales :

- en dehors d'un certain degré d'opsiurie, l'étude de la fonction glucocorticoïde est normale,

- par contre l'aldostéronurie est très élevée : 200 μ g/j.

4) Les effets du traitement :

- A.C.T.H. et DOCA : ont un bon effet sur l'EG et la courbe de poids, mais un effet nul sur les anomalies électrolytiques.
- aldostérone (2,5 mg/j pendant 4 jours) :
aucun effet clinique ou biologique.
- Na : entraîne une disparition des signes cliniques et biologiques mais l'aldostéronurie ne s'abaissera qu'après un certain délai de 3 mois de supplémentation saline.

5) Etude de la sensibilité rénale à la spiro lactone :

Cet antagoniste de l'aldostérone produit à 2 reprises une aggravation clinique (perte de poids et déshydratation) et biologique, et suggère que le tubule distal n'est pas complètement insensible à l'action de l'aldostérone endogène.

AU TOTAL :

Le diagnostic de pseudo-hypoaldostéronisme était donc évident; l'enfant fut traité avec un supplément de sel de 3 puis de 5 g par jour.

- à 14 mois : il mesurait : 70 cm
pesait : 8,500 kg
l'état général était excellent, l'éveil psycho-moteur normal
l'âge osseux était normal.
- à 22 mois : il mesurait : 77 cm
pesait : 8,500 kg

La famille de cet enfant algérien a été perdue de vue, et on ne sait ce qu'il est devenu.

OBSERVATION N° 4 (POLONOVSKI et MARY)

C'est le premier cas rapporté concernant une fille; les troubles ont débuté dès le 8ème jour par une insuffisance pondérale.

ANTECEDENTS :

- Née au terme d'une grossesse et d'un accouchement normaux.

(P.N. = 3,300 kg)

- Les parents sont bien portants et non consanguins.

HISTOIRE DE L'ENFANT :

- début : à partir du 8ème jour, le poids est stationnaire et, au 15ème jour des vomissements apparaissent, entraînant une chute de poids.

- elle est hospitalisée à l'Hôpital des Enfants-Malades, à l'âge de 6 semaines.

A l'examen : l'hypotrophie et la déshydratation sont très marquées.

poids : 3,000 kg (300 gr de moins qu'à la naissance).

Les vomissements très abondants font évoquer une sténose du pylore, d'autant plus qu'existaient des ondulations péristaltiques (les radios seront normales).

Il existe une constipation intermittente.

La TA : 8/6

Les organes génitaux externes sont normaux.

Pas de signe cutané anormal.

Les examens biologiques :

Dans le sang : Na = 130 mEq/l

Cl = 100 mEq/l

K = 5,9 mEq/l

Dans les urines :

Na = 15 à 20 mEq/j avec un

apport de Na = 10 mEq/j, il existe donc un syndrome de perte de sel, posant le problème de son étiologie :

- hyperplasie congénitale des surrénales
- insuffisance surrénale : globale ou dissociée
- pseudo hypoaldostéronisme.

EXAMENS COMPLEMENTAIRES :

1) Les fonctions surrénales :

- le sexe chromatinien est féminin
- les dosages hormonaux sont normaux : corticoïdes urinaires
et hydrocortisone plasmatique
(cf. tab.comparatif).
excepté l'aldostéronurie : élevée à $40 \mu\text{g}/24\text{h}$.

2) Les fonctions rénales :

- les examens courants sont normaux
- la filtration glomérulaire, les clearances de la créatinine et de l'urée, l'épreuve de Volhard sont normales.

3) Les effets du traitement :

- DOCA, (1 puis 2 mg/j) sans surcharge de sel.
aucune modification clinique, ni biologique ne survient.
- Hydrocortisone (15 mg/j) sans surcharge de sel : aucun effet.
- Surcharge en sel : (100 mEq/j)
l'amélioration clinique et biologique est spectaculaire
l'aldostéronurie s'abaisse de $40 \mu\text{g}/24 \text{ h}$ à 20 en 3 semaines
- L'arrêt du sel supplémentaire :
provoque la réapparition très rapide des signes cliniques et biologiques.

EVOLUTION

Dès lors cette enfant est traitée avec 6 g de sel par jour, son évolution est tout à fait satisfaisante, tant sur la plan staturo-pondéral que psychomoteur.

- Après 11 mois de traitement, l'aldostéronurie : $4 \mu\text{g}/24 \text{ h}$.
les ionogrammes sont normaux.
- à 14 mois : on essaie d'arrêter le sel :
Cliniquement : il est bien supporté,
Biologiquement : la natrémie et la kaliémie restent dans les limites de la normale.
L'aldostéronurie : remonte à $12 \mu\text{g}/24 \text{ h}$ le 12ème jour
" 108 " 20ème "
et ne redescend à la normale qu'après le 2ème mois d'arrêt du traitement.
- Depuis cette date l'enfant a un régime normal.

COMMENTAIRES

I - HISTOIRE CLINIQUE

A - CIRCONSTANCES ETIOLOGIQUES

- Les enfants atteints :
 - . leur sexe : 3 garçons et 2 filles.
 - . grossesse et accouchement furent normaux pour tous.
 - . le poids de naissance est normal dans toutes les observations (entre 3 et 4 kg).
- Leur famille :
 - . on ne relève qu'un seul cas de consanguinité des parents (cas de ROYER)
 - . la mère du malade de LELONG avait présenté jusqu'à l'âge de 6 mois : une anorexie, des vomissements, une insuffisance pondérale importante (à 6 mois, elle n'avait pas dépassé son poids de naissance) ces troubles ayant régressé complètement par la suite.

B - DEBUT DES TROUBLES

- Il est toujours très précoce :
 - dès les premiers jours, sauf dans notre observation où les troubles ont débuté vers le 10ème jour.
- les troubles révélateurs :
 - consistaient essentiellement en :
 - 1) une insuffisance pondérale
 - 2) des signes digestifs :
 - . anorexie
 - . constipation
 - . vomissements : plus ou moins importants.

Plus rarement, il s'agissait de :

- 3) crises de déshydratation à répétition, avec crises convulsives (dans notre observation).
- 4) Lésions cutanées eczémateuses (cas de DONNELL).

C - TABLEAU CLINIQUE CONSTITUE

c'est celui commun à tous les syndromes de perte de sel. En quelques semaines, on observe :
essentiellement :

- 1) un arrêt de la croissance pondérale et parfois aussi staturale responsable de l'installation plus ou moins rapide d'une grosse hypotrophie avec fonte du pannicule adipeux; voire même installation d'une cachexie (cas de LELONG et ROYER).
- 2) des signes digestifs :
 - . anorexie quasi constante
 - . vomissements inconstants :
 - tantôt occasionnels
 - tantôt importants, réalisant parfois un tableau de pseudo-sténose du pylore, et amenant à faire pratiquer des radios digestives (cas de POLONOVSKI, ROYER et le nôtre).
 - . constipation fréquente.

Plus rarement :

- 3) un retard psycho-moteur :
dans un cas (DONNELL), où l'enfant fut soigné et hospitalisé tardivement : à l'âge de 7 mois.
- 4) des poussées fébriles inexpliquées, sans infection clinique décelable (cas de LELONG).
- 5) des signes cutanés :
dans une observation (DONNELL), il s'agit d'un eczéma dont l'évolution était parallèle à l'évolution clinique générale.
- 6) des complications :
 - . crises de déshydratation à répétition avec crises convulsives (dans notre observation).

. infections intercurrentes : fréquentes, essentiellement respiratoires, digestives, cutanées, pour lesquelles, outre la fragilité de la défense de l'organisme, il faut invoquer également le séjour hospitalier.

Leur évolution fut banale sous traitement antibiotique.

L'EXAMEN

1) Outre l'hypotrophie sus-décrite,

2) retrouve constamment des signes de déshydratation :

. globaux le plus souvent, mais aussi à prédominance extracellulaire; chez le malade de LELONG : la fontanelle était bombante, et la langue humide.

. contrastant avec une diurèse conservée.

3) L'atteinte de l'état général est constante : avec apathie, asthénie, pâleur.

4) Dans tous les cas :

- . les organes génitaux externes sont normaux
- . les fosses lombaires libres
- . les téguments ne présentent pas de pigmentation anormale
- . il n'existe pas de malformation associée.

AU TOTAL LE DIAGNOSTIC DE SYNDROME DE PERTE DE SEL est en général facile; le problème étant essentiellement celui de son étiologie.

II - LES EXAMENS COMPLEMENTAIRES

1) Les perturbations hydroélectrolytiques :

a) sont essentiellement représentées par l'hyponatrémie et l'hyperkaliémie.

. toujours très nettes au début lorsque le tableau se constitue, avant tout traitement, en particulier sodé

le Na atteint 119 mEq/l dans l'observation de DONNELL ne dépassant pas 130 dans les autres observations.

cette baisse peut être également masquée par un certain degré d'hémoconcentration dont témoigne l'augmentation du taux des protéines plasmatiques et l'hématocrite (ROYER).

Quant à la kaliémie, elle atteint des valeurs situées entre 5,2 et 7,2 mEq/l.

. Par ailleurs on note une diminution de la chlorémie parallèle à celle de la natrémie;

et une hypotonie osmotique du plasma.

b) Dans les urines :

Malgré la déshydratation clinique et l'hyponatrémie existante :

1) il existe une élimination importante de sodium

. en valeur absolue :

- celle-ci peut être supérieure aux apports (cas de LELONG et POLONOVSKI); la balance sodée est alors franchement négative.

- le plus souvent, elle égale ou presque les apports (cas de DONNELL, ROYER, et le nôtre).

la balance sodée est voisine de 0 ou, légèrement négative.

- Dans tous les cas, l'épreuve de restriction sodée extériorise le syndrome de perte de sel, lorsqu'il n'est pas évident biologiquement et la balance sodée devient alors franchement négative.

Tout se passe comme si le rein était incapable de retenir le sodium, la natriurie variant parallèlement à l'apport sodé.

. En concentration :

- chez DONNELL : la natriurie ne descendit jamais en dessous de 59 mEq/l;

- chez notre malade, elle ne descendit jamais en dessous de 38 mEq/l.

Les variations de la chlorurie sont parallèles à celles du sodium; Quant à la kaliurie, elle est toujours normale.

2) Les fonctions rénales :

a) des perturbations transitoires peuvent se voir, liées à la déplétion sodée pendant les périodes de déshydratation :

- urée augmentée (dans le cas de ROYER : elle atteignit 1,55 g/l)

- diminution du pouvoir de concentration (dans le cas de ROYER : il passa de 1182 mOsm/l à 713 mOsm/l).

ces perturbations disparaissent lorsque la déplétion sodée et la déshydratation sont réparées;

seul chez le malade de ROYER persistera un abaissement de la clearance de la créatinine endogène : à 40 et 51 ml/min/1,73 m².

b) en dehors des phases de déshydratation, tous les examens concernant cette fonction sont normaux :

- culot urinaire normal
- absence de protéinurie
- U.I.V. normale.

- clearance glomérulaire : créatinine; dans le cas de DONNEL elle égalait 115 cc/min/1,73 m²

- fonctions tubulaires : elles furent très bien étudiées par DONNELL et se révélèrent toutes normales : pouvoir d'acidification, acidité titrable, ammoniurie, épreuve à l'acétazolamide, amino-acidurie, calciurie, phosphaturie, élimination de la P.S.P.

- seul le malade de ROYER subit une ponction-biopsie du rein : celle-ci révéla une glomérulo-sclérose focale sans modification évidente des tubes qui fut interprétée comme ne pouvant pas être certainement pathologique chez un nourrisson de cet âge (R.HABIB).

3) Les fonctions surrénales :

a) La fonction gluco-corticoïde :

est normale, et son étude permet d'éliminer les différentes causes d'insuffisance surrénale globale et dissociée; en effet, il n'existe :

- pas d'opsiurie (sauf chez ROYER)
- l'élimination des 17 céto et 17 OH stéroïdes urinaires est normale (cf. tableau).
- pas d'élimination anormale de prégnanetriol
- les 17 OH plasmatiques sont le plus souvent normaux (un peu élevés chez DONNELL).
- test à l'ACTH (cf tableau) est normal, sauf dans le cas de LELONG, où une faible réponse est observée.
- Citons enfin le test de la sueur qui montre une élimination normale des électrolytes dans la sueur, contrairement aux résultats trouvés dans les hypoaldostéronismes.

b) Minéralo-corticoïde : l'aldostérone (cf tableau)

• L'aldostéronurie est très augmentée (ceci fait partie de la définition de la maladie), atteignant les taux de 300 à 400 μ g/24 h chez DONNELL.

Son évolution est extrêmement caractéristique :

- augmentant sous régime hyposodé, atteignant même, chez le malade de DONNELL : $887 \mu \text{g}/24 \text{ h}$.

- diminuant après adjonction d'un supplément de sel au régime; pour revenir à la normale plus ou moins rapidement, dans des délais qui ne sont pas précisés par tous les auteurs :

- . pour le malade de ROYER, il fallut 3 mois de supplémentation saline pour que l'aldostéronurie baisse notablement;

- . dans le cas de POLONOVSKI : après 3 semaines de traitement, l'aldostéronurie a baissé de moitié; après 11 mois, elle est à $4 \mu \text{g}/24 \text{ h}$.

- . pour notre malade : après 4 mois de traitement, elle est encore à $136 \mu \text{g}/24 \text{ h}$.

- . la sécrétion d'aldostérone (mesurée à l'aide d'un traceur radio-actif)

Il semble que ce soit le dosage qui nous permette d'obtenir le renseignement le plus exact sur la fonction minéralo-corticoïde, couplé avec celui de l'aldostéronurie; en effet, il existe différentes techniques qui ne dosant pas les mêmes fractions des dérivés urinaires de l'aldostérone, ne donnent chacune qu'un reflet partiel de la fonction minéralocorticoïde. Chez notre malade : le taux de sécrétion de l'aldostérone était très élevé :

- $340 \mu \text{g}/24 \text{ h}$: 24 h après arrêt des 3 gr de sel supplémentaire,
- 284 " : après 4 mois de traitement.

III - LES EPREUVES DIAGNOSTIQUES ET THERAPEUTIQUES :

tous les cas observés sont résistants à la DOCA et à l'hydrocortisone.

1) La DOCA

- dans 4 cas où elle fut utilisée seule (DONNELL, LELONG, ROYER, POLONOVSKI) à la dose de 1 à 10 mg/j; elle n'eut aucune action sur la clinique sauf dans le cas de ROYER où l'on note un bon effet sur l'état général et la courbe de poids; de même, elle n'entraîna aucune modification des troubles hydroélectrolytiques.

- dans les autres cas, où elle fut utilisée avec une autre thérapeutique (sel, hydrocortisone), son adjonction ou son arrêt n'entraînèrent aucune modification clinique ou biologique.

2) L'Hydrocortisone :

de même n'aut aucun effet appréciable.

3) Il en fut de même pour : l'A.C.T.H. (DONNELL)

la 9 α fluorohydrocortisone et son dérivé
méthylé.

4) L'Aldostérone exogène (ROYER) : à doses très élevées (2,5 mg/j x 4 jours)
n'eut aucun effet clinique ou biologique.

5) La restriction sodée : accentue les signes cliniques et biologiques.

- cliniquement : chute de poids, altération de l'état général, voire
accident aigu de déshydratation nécessitant l'apport d'une perfusion
veineuse (au 3ème jour chez DONNELL; 11ème chez LELONG).

- biologiquement : accentuation de l'hyponatrémie et l'hyperkaliémie;
persistance d'une élimination sodée égale ou presque aux apports, avec une
balance sodée négative.

6) La charge en sel : dans tous les cas entraîne une amélioration
spectaculaire :

- clinique : prise de poids, amélioration de l'état général, dispa-
rition des troubles digestifs;

- biologique : . dans le sang : natrémie et kaliémie reviennent à
la normale;

. dans les urines : l'élimination sodée augmente,
parallèlement aux apports, mais, cette fois-ci, la balance sodée est
positive.

IV - L'EVOLUTION

Cette affection est marquée par son caractère transitoire et
l'adjonction de sel put être supprimée à :

14 mois chez DONNELL, 2 ans chez LELONG, 15 mois chez POLONOVSKI.
Quant au malade de ROYER, il fut perdu de vue, et la nôtre âgée actuellement
de 1 an est encore sous supplémentation saline.

- aucune séquelle ne fut observée, à l'exception du malade de DONNELL,
chez qui persistait un léger retard staturo-pondéral.

AU TOTAL :

nous pensons que les critères à exiger pour parler de pseudo-hypo-aldostéronisme devant un syndrome de perte de sel sont au nombre de 4 :

- 1) hyperaldostéronurie et hypersécrétion d'aldostérone.
- 2) résistance au traitement par DOCA et, ou, Hydrocortisone.
- 3) amélioration par le sel seul.
- 4) caractère transitoire de l'affection.

C'est la raison pour laquelle nous n'avons pas fait rentrer dans cette synthèse les observations de CHEEK and PERRY, RAINE et ROY, CORBEEL, qui ne présentent pas de dosage d'aldostérone, bien que le tableau clinique et l'évolution suggèrent fortement ce diagnostic.

PERTURBATIONS HYDROELECTROLYTIQUES EN FONCTION DE L'APPORT SODE

observation	apports de Na (meq/24H)	sang (meq/l)		urines			balance sodée
		Na	K	Na (meq/24H)	Na (meq/l)	K (meq/24H)	
DONNELL	(début des troubles) 35-40	(119)	(6,4)				
	1	135	5,6	30	70-90	25	≠ 0
	100	127	7,7	19-29	60-75		négative
		≠ 140	≠ 5,5	60-90			positive
LELONG	(début des t.)	(124)	(5,2)	(10)			
	3 à 6	123-135	5,4-6,2	3-6		4,7-5,2	négative
	80 à 90	139-153	4,4-5,5	30-50		14-19	positive
ROYER	(début des t.)	(127)	(6,7)	(12)	(178)		
	15	127	6,5	12	180	15	≠ 0
	5	130	6,1	5	45-80	10	négative
POLONOVSKI	(début des t.)	(130)	(5,9)	(15-20)			(négative)
	10	127	7,0	10-15	70-130	5-10	" "
	100	138	5,0	50-100	420-600	5-17	positive
MOZZICONACCI	(début des t.)	(123)	(7,2)				
	6	123-132	4,6-6,0	6	38		négative
	57	132-138	4,2-6,0	25-31		3,8-8	positive

FONCTIONS SURRENALES

	17OH plasm. %	17ceto. urinaires:mg/24H		17OH.urinaires:mg/24H	
		avant ACTH	après ACTH	avant ACTH	après ACTH
DONNELL	24	0,5	2,2	1,5	15,3
LELONG		0,10	0,30	1,1	1,9
ROYER		0,30	1,57	1,15	7,35
POLONOVSKI	12	0,4	0,6	0,5	1,8
MOZZICONACCI	18,1	traces		0,3	
	après synacthen :83,4				

ALDOSTERONURIE

observation	apports en Na: meq/24H	dates	âge de l'enfant	aldostéronurie g/24H	
DONNELL	35-40			355	
	1			887	
	100			2,5	
LELONG	10		6 mois	200	
	restr. sodée			350	
	68 en suppl.			10(2dosa	
ROYER	normosalé		3 mois	140	
	"		5,5 "	200	
	hyposodé	23ème jour		80	
	normosalé		9 mois	120	
	51 en suppl.	30ème jour		43	
	" "	45ème jour		60	
	85 "	après 3 mois	14 mois	24	
	" "	après 5 mois	16 mois	30	
POLONOVSKI	10		2 mois	40	
	100	4ème semaine	4,5 mois	20	
	110	après 11 mois	14 mois	4	
	20	7ème jour après arrêt des 110		12	
	20	20ème jour	15 mois	108	
	20	après 2 mois	16 mois	10	
MOZZICONACCI	57	5ème jour	1 mois	8	sécr. ald. <i>µg</i>
	normosalé	24H après arrêt du sel suppl.	5 mois	80	340
	57	après 4 mois de traitement	6 mois	136	284

LES DIFFICULTES DU DIAGNOSTIC

I - DIAGNOSTIC DU SYNDROME DE PERTE DE SEL

Nous avons vu précédemment que ce diagnostic était facilement évoqué devant les troubles cliniques révélateurs, exception faite de certains signes atypiques tels que : poussées fébriles inexpliquées, ou crises convulsives qui peuvent retarder quelque peu le diagnostic; les premiers ionogrammes sanguins et urinaires, faits à l'entrée de l'enfant en période pathologique aiguë, confirmaient pleinement cette hypothèse; et si par la suite entre les manifestations cliniques significatives, ces examens étaient sub-normaux, il suffisait d'une épreuve de restriction sodée pour faire réapparaître le syndrome de perte de sel, au risque parfois de décompensation brutale.

II - EN FAIT LE PROBLEME ESSENTIEL EST CELUI DE SON ETIOLOGIE

Un syndrome de perte de sel survenant dans les premiers jours de la vie évoque immédiatement, en raison de sa fréquence, une cause surrénalienne : avec au premier plan, une hyperplasie surrénale congénitale.

Pour plus de clarté, nous allons éliminer dès maintenant des causes rares ou évidentes, pour nous étendre plus longuement sur les étiologies surrénaliennes.

1) Affections extra-surrénaliennes

a) Au cours d'affections cérébrales non spécifiques (traumatisme crânien, tumeurs cérébrales, méningites tuberculeuses, intervention neuro-chirurgicales). On a décrit des hyponatrémies par hémodilution liées à une augmentation de l'activité antidiurétique; il existe une hypoaldostéronurie secondaire à l'augmentation du secteur extra-cellulaire;

ces faits ont été également décrits chez l'adulte par SCHWARTZ et BARTTER au cours d'affections thoraciques (tuberculose pulmonaire, carcinome bronchique).

b) Affections rénales :

Les affections rénales s'accompagnant d'un syndrome de perte de sel ont toutes été décrites jusqu'à maintenant chez de grands enfants; il s'agissait le plus souvent d'une néphropathie chronique interstitielle, accompagnée d'altérations fonctionnelles rénales graves; les étiologies de ces néphropathies sont variées (ROYER) : Polykystoses rénales, pyélonéphrites; néphrocalcinoses, syndrome de BURNETT. Aucun cas de ce genre n'a été décrit dans les premiers mois de la vie, même parmi les cas de néphronophtise infantile qui comportent toujours un intervalle libre de quelques mois après la naissance.

Nous citerons un syndrome particulier d'hyperaldostéronisme décrit par BARTTER en 1962, et interprété par cet auteur comme étant secondaire à un trouble congénital de la sensibilité des vaisseaux à l'angiotensine; mais qui, par l'existence de lésions rénales à la ponction biopsie est rattaché par certains dans le cadre des affections rénales; ce syndrome très précoce est caractérisé par un hyperaldostéronisme clinique et biologique particulier par les points suivants : absence d'HTA, alcalose hypokaliémique très fréquemment associée à une hyponatrémie, diabète potassique très marqué, activité rénine augmentée; l'absence d'alcalose hypokaliémique dans notre observation permettait d'éliminer cette affection.

c) La mucoviscidose :

des accidents de déplétion sodée peuvent s'observer par perte de sodium dans la sueur.

2) Les affections surrénaliennes :

1) Le premier diagnostic à évoquer devant un syndrome de perte de sel survenant dans les premiers jours de la vie est celui d'une hyperplasie surrénale congénitale, type syndrome de Debré-Fibiger, véritable urgence médicale; et si nous reprenons l'histoire de ces 5 observations, nous pouvons constater que presque tous ont été considérés et traités comme tels au départ;

Permettent d'éliminer ce diagnostic :

- cliniquement :

. l'absence d'ambiguïté sexuelle pour les formes courantes d'hyperplasie congénitale des surrénales (déficit en 21 hydroxylase; 11 hydroxylase).

. l'absence d'hypertension artérielle pour le déficit en 11 hydroxylase et la forme exceptionnelle avec déficit en 17 hydroxylase).

- biologiquement :

. les dosages hormonaux (17OH et 17 cétostéroïdes)

. avec absence de dérivés ~~anormaux~~ dans les urines :

- prégnanetriol; prégnandiol pour le trouble de la 21 hydroxylation

- tétrahydro-s dérivés du composé B (dans le déficit en 11 OH)

accompagné d'une augmentation des métabolites de la DOC.

- augmentation de la DEHA urinaire pour les cas exceptionnels de déficit en 3β OL déshydrogénase (qui sont dans la majorité des cas rapidement mortels).

. un test à l'ACTH normal; insistons sur les précautions à prendre pour effectuer ce test, en l'absence de diagnostic certain, en raison du risque grave d'insuffisance surrénale aiguë dans le cas d'un syndrome de Debré-Fibiger.

- Sur le plan thérapeutique :

la résistance à la DOCA

2) Les insuffisances corticosurrénales globales

- elles peuvent être responsables d'un tableau aigu : aboutissant souvent à la mort malgré un traitement rapide, et relèvent de causes diverses :

1) hémorragie surrénale du nouveau-né : le plus souvent mortelle.

2) hypo-plasie surrénale des anencéphalies ou cyclopie : liée à l'absence d'antéhypophyse.

3) atrophie surrénalienne transitoire secondaire à une corticothérapie de la mère pendant la grossesse.

- ou bien il s'agit d'un hypocorticisme chronique à début néo-natal

. hypocorticisme vrai : exceptionnel

. hypoplasie congénitale idiopathique des surrénales, d'évolution mortelle à plus ou moins brève échéance.

Dans toutes nos observations on ne trouve ni contexte ni signes évocateurs d'une origine surrénalienne, en particulier :

- pas de pigmentation anormale
- glycémie normale
- pas d'opsiurie (sauf pour le malade de ROYER)
- taux des 17OH plasmatique : normal
- test à l'ACTH : normal (sauf pour le malade de LELONG)
- test de la sueur : normal
- résistance à la DOCA

3) Les insuffisances cortico-surrénales dissociées :

a) de la fonction gluco-corticoïde :

récemment vient d'être décrite une insuffisance isolée de la fonction gluco-corticoïde (MIGEON); ce syndrome est caractérisé par des troubles digestifs (vomissements, anorexie, insuffisance pondérale plus ou moins marquée), des épisodes d'hypoglycémie, une hyperpigmentation de la peau, survenant dans les premiers mois de la vie; biologiquement le taux de sécrétion et d'excrétion des 17OH corticostéroïdes sont bas et ne répondent pas à l'administration d'ACTH;

Il n'existe pas de syndrome de perte de sel, l'épreuve de restriction sodée est normale, la sécrétion d'aldostérone est normale.

L'auteur pense que ce syndrome serait dû à une anomalie du système activant la sécrétion du cortisol au niveau de la zone fasciculée et réticulée de la surrénale, système sous la dépendance de l'ACTH.

L'élimination de ce syndrome est facile ici, puisqu'il n'existe pas de syndrome de perte de sel.

b) de la fonction minéralo-corticoïde : l'hypoaldostéronisme isolé
il donne le même tableau clinique et biologique que le pseudo-hypoaldostéronisme; et devant ce syndrome de perte de sel de caractère isolé, seul le dosage de l'aldostérone et de ses précurseurs, la sensibilité ou non à la DOCA, permettent de trancher.

1°) les dosages hormonaux :

- seule la fonction minéralo-corticoïde est atteinte; la sécrétion d'aldostérone (inférieur à $2 \mu\text{g}/24 \text{ h}$) et l'aldostéronurie sont extrêmement basses, incapables de variation en restriction sodée.

- l'étude des précurseurs de l'aldostérone a permis de distinguer dans certaines observations la possibilité de blocs enzymatiques : par le dosage de :

- . la DOC et son tétradérivé
- . la corticostérone et ses dérivés urinaires :

{ THB
 alloTHB
 THA

- . 18OH corticostérone et ses dérivés urinaires :

18OHTHA; 18OH11 déhydrocorticostérone

deux déficits enzymatiques ont pu être ainsi mis en évidence :

a) en 18 déshydrogénase (ULIK, RAPPAPORT, DAVID) avec augmentation de la sécrétion de la 18OH corticostérone et élimination excessive de ses dérivés urinaires.

b) en 18hydroxylase (WISSER)

ces perturbations hormonales sont accompagnées d'une augmentation de l'activité rénine plasmatique (RAPPAPORT).

2°) La sensibilité à la DOCA, qui, associée au sel, constitue le traitement de cette affection.

Il est également intéressant de noter que l'ACTH entraîne une certaine amélioration (WISSER).

AU TOTAL :

C'est après avoir éliminé toutes ces affections que l'on pourra parler de pseudo-hypoaldostéronisme; nous pouvons dès lors constater l'importance du dosage de l'aldostérone qui est au centre du problème; aussi est-il important de s'arrêter quelque peu sur les différentes techniques de dosage de l'aldostérone et de ses dérivés, ainsi que leurs taux normaux.

1) DERIVES URINAIRES :

l'excrétion urinaire de l'aldostérone se fait sous forme de :

a) aldostérone libre non conjuguée : 0,5 %

b) aldostérone conjuguée (et libérable par hydrolyse à pH : 1) : 5 à 15 %.

c) métabolites glycuconjugués : environ 55 %; la forme d'élimination la plus importante étant représentée par la tétrahydroaldostérone (35 %).

. Les méthodes de dosage :

- biologiques (sur le rat surrénalectomisé) ont été abandonnés au profit des méthodes :
- physico-chimiques : avec chromatographie, qui sont plus précises

1) le dosage de l'aldostérone dite libre :

(aldostérone libre non conjuguée + aldostérone conjuguée et libérable à pH : 1).

Il estime 5 à 10 % de l'aldostérone secrétée selon que les dosages comportent ou non un calcul des pertes au cours du dosage; les méthodes sont nombreuses et différent par des techniques de chromatographie; citons les méthodes de NETTER et WETTSIEN; de BEAULIEU et VIGAN en France; de STRAUB et DINGMAN.

En régime normosalé, on estime, chez l'enfant, la normale : entre 1 et 5 μ g/24 h.

2) la tétrahydroaldostérone :

dosée en France par J.C.LEGRAND, JAYLE, la normale étant estimée à 40 à 60 μ g/24 h en régime normosalé.

Nous pensons, en raison de son pourcentage, que ce dosage représente le reflet le plus fidèle des dérivés urinaires de l'aldostérone.

2) TAUX PLASMATIQUE

PETERSON (1959) l'estime de 0,03 à 0,08 μ g/100 ml en régime normal; nous pensons que l'intérêt de ce dosage est dépassé depuis la possibilité de mesure du taux de sécrétion.

3) TAUX DE SECRETION

il est mesuré à l'aide d'aldostérone tritiée.

Les chiffres normaux, trouvés par les auteurs sont aux alentours de 100 μ g/j.

WELDON (1967) trouve une moyenne de 81 μ g/24 h, avec des valeurs observées de :

23 μ g/24 h : pour des nouveaux-nés dans les 8 premiers jours

72 $\pm$ 29,5 : pour la première année.

Ces valeurs pouvant augmenter de 134 à 600 % en régime désodé.

VISSER (1966) : 20 à 100 μ g/24 h, pouvant atteindre 600 μ g en régime désodé
J.C.LEGRAND (d'après la méthode de ULIK et VETTER) de 80 à 150 μ g/24 h.

PHYSIO-PATHOLOGIE

Si les signes cliniques et biologiques semblent bien liés à la déplétion sodée, par contre, le mécanisme de cette déplétion est encore obscur et soulève de nombreuses hypothèses non encore résolues.

CHEEK et PERRY en 1958, les premiers soulèvent l'hypothèse d'une insensibilité du tubule rénal à la DOCA, avec une sécrétion d'aldostérone normale. Bien que n'ayant effectué aucun dosage d'aldostérone dans leur observation, ils supposaient cette fonction normale, en raison des taux normaux et même bas des électrolytes dans la sueur (à la différence des taux élevés, habituellement constatés, dans les hypoaldostéronismes).

DONNELL en 1959 :

reprend cette hypothèse, après avoir éliminé par une étude très complète, une atteinte fonctionnelle rénale, et constate les éléments suivants :

1) la fonction surrénale est normale, en particulier la fonction minéralo-corticoïde : l'aldostérone répond à une charge ou à une restriction sodée, et le taux constamment élevé d'aldostérone trouvé dans les urines en régime normosalé est dû à une stimulation permanente de la fonction minéralo-corticoïde engendrée par la déplétion sodée et la diminution du volume extra-cellulaire.

2) L'inaction des minéralo-corticoïdes au niveau du tubule rénal : en sa faveur plaident :

- l'inefficacité des minéralo-corticoïdes exogènes : DOCA, 9 fluoroHC, et son dérivé méthylé.

- l'inefficacité apparente de l'aldostérone endogène, en quantité importante, qui est incapable de réduire la fuite sodée; ceci est particulièrement bien mis en évidence lors de l'épreuve de restriction sodée : où la concentration de Na ne descend pas en dessous de 59 mEq/l.

Au total, tout se passe comme si l'enfant ne sécrétait pas d'aldostérone; la cause de cette insensibilité est inconnue; s'agit-il d'une anomalie du système enzymatique du transfert du Na ? ou existe-t-il un stéroïde responsable de la perte de sel, tel que l'avait suggéré KLEIN ?

Cette dernière hypothèse ne lui semble pas pouvoir être exclue.

LELONG en 1960

reprend l'hypothèse d'un trouble tubulaire isolé, et apporte deux explications possibles au caractère transitoire de l'affection :

a) trouble enzymatique du transfert du Na régressant secondairement, sorte d'immaturité tubulaire élective.

b) ou surtout : anomalie enzymatique congénitale et définitive avec adaptation tardive de l'organisme comme dans d'autres affections, telles que la glycogénose hépatique, le diabète insipide pitrasso résistant; il soulève également l'hypothèse de la nature héréditaire du trouble, devant les antécédents de la mère.

ROYER en 1963 :

apporte des éléments nouveaux :

- 1) l'inefficacité de l'aldostérone exogène à forte dose.
- 2) une certaine efficacité de l'aldostérone endogène est mise en évidence par l'épreuve à la spiro lactone : en effet cet antagoniste compétitif de l'aldostérone au niveau du tubule rénal déclencha lors des 2 essais une aggravation clinique et biologique nette du syndrome de perte de sel (avec perte de poids, déshydratation, baisse de la natrémie, et augmentation de la kaliémie).
- 3) une biopsie rénale : qui ne montre pas de modification notable des tubules mais ne permet pas d'affirmer strictement l'intégrité totale du rein.

Il émet, en plus, quelques doutes sur l'électivité du trouble tubulaire : "l'hyperaldostéronurie ne se comporte pas comme une hyperaldostéronurie secondaire; au cours des déplétions sodées expérimentales et des néphropathies avec perte de sel,

les taux sont beaucoup plus élevés; les variations suivant la teneur du régime en sodium sont beaucoup moins rapides, et on conçoit mal qu'il persiste un taux de $24 \mu\text{g}/24 \text{ h}$, 3 mois après le début de la supplémentation saline".

POLONOVSKI et MARY en 1964 :

- soulèvent également le problème d'une non réceptivité hormonale limitée aux tubules rénaux, ou au contraire étendue à tout le secteur cellulaire ?

- Ils pensent également à une certaine efficacité de l'aldostérone endogène; en effet dans leur observation, à la phase de guérison clinique apparente, lorsque l'on supprima la supplémentation saline, il s'en suivit une hyper-aldostéronurie sans troubles hydroélectrolytiques, comme chez les sujets normaux soumis à une restriction sodée; POLONOVSKI, en conclut que, "l'organisme, au moins à cette phase de la maladie, est sensible à l'augmentation du taux d'aldostérone".

- Quant au caractère transitoire de l'affection, ils l'attribuent à la modification au cours de la croissance, de la répartition des compartiments liquidiens; dans les premiers mois de la vie, les besoins en aldostérone sont comparativement à ceux de l'adulte, plus importants, en raison de l'importance du secteur extra-cellulaire; puis lorsque celui-ci se modifie, l'enfant passant au stade "petit espace extra-cellulaire - grand espace intra-cellulaire", "l'avidité pour le Na s'estomperait; les besoins en hormone diminueraient, et une sécrétion considérée au départ comme insuffisante serait maintenant adéquate".

- Un autre problème extrêmement important sur le plan diagnostique est également abordé : celui des difficultés diagnostiques avec "une lésion rénale congénitale touchant surtout les fonctions tubulointerstitielles, et inhibant alors spécifiquement au niveau rénal les échanges sodio-potassiques influencés par l'aldostérone"; seule la biopsie rénale serait le contrôle scientifique formel, mais elle constitue un geste non anodin chez ces malades fragiles.

NOTRE OBSERVATION

Nous n'avons pas la prétention d'amener la clef du problème, voire même des éléments vraiment nouveaux; la seule innovation réside dans l'étude du taux de sécrétion d'aldostérone, de la 18OH corticostérone, le dosage de la rénine plasmatique (dont nous n'avons pas encore le résultat).

Cependant, à la lumière des données récentes sur le métabolisme physio-pathologique de l'aldostérone, nous formulerons quelques hypothèses, et poserons des jalons sur les directions à explorer que nous offrent ces nouvelles acquisitions.

RAPPEL PHYSIOPATHOLOGIQUE DE L'ACTION DE L'ALDOSTERONE

- C'est l'hormone minéralo-corticoïde la plus puissante, essentiellement responsable de l'équilibre hydroélectrolytique; si son action peut s'exercer au niveau de tous les tissus, c'est essentiellement au niveau du tubule distal du néphron qu'elle se manifeste.

- normalement la plus grande partie du sodium et du potassium est réabsorbée au niveau du tubule proximal, indépendamment de toute action de l'aldostérone; d'après les expériences de diurèse interrompue, l'aldostérone agit au niveau de :

1) la partie large de l'anse de Henlé : où s'effectue la réabsorption de l'ion Na^+ en échange de l'ion H^+

2) du tube droit : où se passe l'échange de l'ion Na^+ avec K^+ , éventuellement H^+ .

L'aldostérone augmente la réabsorption de Na , et par voie de conséquence (sur l'ion H^+) augmente l'ammoniurie et l'acidité titrable dans les urines.

- L'aldostérone n'a d'action sur la diurèse qu'indirecte, par les modifications électrolytiques qu'elle induit; de même pour son action sur la T.A.

- L'excrétion des électrolytes - peut être également modifiée au niveau des autres tissus, comme en témoigne l'étude du rapport Na/K , dans la salive, le suc gastrique, la sueur.

- Nous ne ferons que citer l'action sur le magnésium, l'aldostérone augmentant son excrétion urinaire et fécale.

- Mode d'action de l'aldostérone au niveau cellulaire :

- L'action biologique de l'aldostérone in vitro a été étudiée récemment par SHARP (1964) sur des vessies de crapaud; selon l'auteur, l'aldostérone agirait en augmentant la perméabilité de la cellule aux ions Na; cette étude ne nécessitant que des concentrations physiologiques d'aldostérone, devrait donc donner la possibilité de tester l'activité de l'aldostérone in vitro.

- Plus intéressantes sont les expériences réalisées avec l'aldostérone tritiée et l'étude de sa localisation, par autoradiographie au niveau des cellules rénales tubulaires, faite par WILLIAMS et BABA (1967).

La radioactivité se concentre essentiellement dans le tube contourné proximal et distal. L'analyse des grains au microscope électronique est encore plus révélatrice : dans un premier temps, plus de 60 % de la radioactivité se trouve concentrée dans les mitochondries et la membrane plasmique; puis 40 min. après l'injection de l'aldostérone tritiée, quand celle-ci semble avoir exercé son action, la radioactivité diminue au niveau des mitochondries pour augmenter dans les noyaux.

WILLIAMS en conclut que le siège d'activité de l'aldostérone est probablement représenté par les mitochondries et la membrane plasmique; ces 2 structures sont souvent impliquées dans les théories du transfert actif de l'ion Na :

. les mitochondries fournissent en effet l'A.T.P. nécessaire pour l'activation du transport et contiennent de nombreux enzymes dont des oxydases.

. la membrane plasmique : où se trouve l'A.T.Pase stimulée par le Na.

- Pour d'autres (EDELMAN), l'aldostérone augmenterait surtout la synthèse d'A.R.N. nucléaire, entraînant donc une augmentation de la synthèse des enzymes stimulant le processus oxydatif du transfert du Na; l'aldostérone stimulerait donc la synthèse d'une protéine de transport spécifique .

- Régulation de la sécrétion d'aldostérone : elle est complexe.

1) Action surrénale directe : sur la couche glomérulée.

- l'A.C.T.H. : son action est peu importante à dose physiologique, mais non négligeable (il existe une diminution de 40 % de la sécrétion d'aldostérone chez les hypophysectomisés); et plus manifeste en régime hyposodé. Il semble en fait qu'elle agisse essentiellement sur la biogénèse de la 18OH corticostérone et 18OH désoxycorticostérone.

- L'ion K :

Toute surcharge en K, augmente la sécrétion d'aldostérone et inversement toute déplétion la diminue.

- L'angiotensine : activée par la rénine, a une action directe sur le cortex et augmente la sécrétion d'aldostérone.

2) Action indirecte sur la surrénale :

Il semble à l'heure actuelle que tous les stimuli autres que ceux sus-cités agissent sur la sécrétion d'aldostérone par l'intermédiaire de la rénine et de l'angiotensine : en particulier les modifications de la natrémie et de la volémie.

a) la natrémie : toute diminution de la concentration sodée au niveau de la macula densa, serait responsable d'une libération de rénine par les cellules juxtaglomérulaires, et donc d'une augmentation de l'aldostérone par l'intermédiaire de l'angiotensine.

b) toute modification de la volémie (2^eaire à l'hyponatrémie, ou d'autre cause) entraînant une diminution du flux sanguin rénal, stimule la sécrétion de rénine et par là celle d'aldostérone.

3) Régulation centrale :

Des hypothèses sont soulevées :

- FARRELL parle d'un facteur diencéphalique : "la glomérulotrophine" actif sur la sécrétion d'aldostérone, et dérivé de la sérotonine; mais ces travaux n'ont pas été confirmés.

- d'autres expériences invoquent l'existence d'une régulation par des baro récepteurs au niveau de la jonction thyro-carotidienne.

Cette régulation est donc complexe, et tout n'est pas encore éclairci; signalons en plus que l'angiotensine aurait une action directe sur le néphron, très mal connue; elle diminuerait le flux glomérulaire, la natriurie avec inversion du rapport Na/K (RAPPAPORT); et pour SCHWARTZ : "peut être s'intègre-t-elle dans un mécanisme de rétroaction où le filtrat glomérulaire contrôlerait au niveau de la macula densa la sécrétion de rénine, et par le jeu de l'angiotensine : la vascularisation de ce flocculus glomérulaire dont il est issu".

AU TOTAL

Dans le cadre du pseudo-hypoaldostéronisme, que faut-il retenir de tout ceci ?

- Il serait certes intéressant de pouvoir effectuer la même expérience que WILLIAM et BABA, après injection d'aldostérone tritiée, mais ceci n'est hélas, pas encore réalisable actuellement chez l'homme.

- La dosage de rénine plasmatique devrait nous permettre de cerner d'un peu plus près le pourquoi de cette hypersécrétion d'aldostérone; nous formulerons à ce sujet quelques hypothèses :

1) ou bien la rénine plasmatique est élevée :

s'agit-il alors d'une aldostérone inactive chimiquement ?

- l'étude des précurseurs de l'aldostérone permet de vérifier qu'il n'existe pas de trouble dans la synthèse à ce niveau.

- l'étude de l'action de l'aldostérone in vitro (SHARP) permettrait de tester directement son action.

En fait ROYER a montré que l'aldostérone endogène avait une certaine efficacité au niveau du tubule rénal; et dans notre observation, l'étude des précurseurs de l'aldostérone s'est révélée être normale.

2) ou bien la rénine plasmatique est basse ou normale : par un processus de feed-back, lié à l'augmentation de l'aldostérone.

La cause du trouble serait alors à rechercher au niveau biochimique cellulaire : déficit enzymatique siégeant soit au niveau du système oxydatif, soit au niveau de la synthèse d'une protéine spécifique.

Dans l'état actuel de nos connaissances, il semble que ce soit l'hypothèse d'un trouble enzymatique au niveau de la cellule tubulaire rénale la plus probable. L'hyperaldostéronisme serait simplement secondaire ce qui explique l'absence d'hypokaliémie et d'alcalose. Enfin ce trouble de mécanisme de réabsorption du Na est transitoire, et l'hyperaldostéronisme secondaire disparaît en même temps que le trouble:

. par développement tardif d'une voie métabolique normale ou accessoire;

. par modification de la répartition des compartiments liquidiens,
Ces deux facteurs pouvant être intriqués.

CONCLUSIONS

L'observation de la petite Fanny P. confirme les données recueillies antérieurement dans la littérature et apporte une donnée nouvelle par la mesure de la sécrétion d'aldostérone.

I - Elle confirme les données des observations précédentes, et nous pouvons dire que le pseudo-hypoaldostéronisme se présente comme un syndrome de perte de sel :

- PRECOCE : survenant dès les premiers jours de la vie;
- SE MANIFESTANT ESSENTIELLEMENT :

- . cliniquement : par une insuffisance pondérale, et parfois aussi staturale accompagnée de signes digestifs quasi-constants : anorexie, vomissements, constipation; une atteinte de l'état général, des signes de déshydratation, prédominant sur le secteur extra-cellulaire, contrastant avec une diurèse conservée;

- : plus rarement par des épisodes aigus de déshydratation.

- . biologiquement :

- par une hyponatrémie et une hyperkaliémie, sans trouble de l'équilibre acido-basique sanguin;
 - associées à une élimination urinaire importante de sodium le plus souvent parallèle aux apports, la balance sodée étant alors négative.

- PARTICULIER PAR SON CARACTERE ISOLE :

- . cliniquement : absence de signe évocateur d'une atteinte viscérale, en particulier surrénale.

- . biologiquement : absence de signe évocateur :

- d'une atteinte rénale (ou alors, les perturbations sont transitoires et secondaires à la déplétion sodée).

- d'une anomalie surrénalienne : la fonction glucocorticoïde est normale : excrétion normale des 17 céto et 17OH stéroïdes, réagissant normalement à l'ACTH; pas d'élimination de métabolites anormaux : en particulier prégnanetriol, dérivé tétra-hydro-S).

. la fonction minéralo-corticoïde : l'aldostérone est excrétée à des taux extrêmement élevés, ne revenant à des taux normaux que lorsque la déplétion sodée de l'organisme est corrigée.

- PARTICULIER PAR SA RESISTANCE AUX HORMONES MINERALO-CORTICOIDES

PAR L'EFFICACITE THERAPEUTIQUE D'UNE SUPPLEMENTATION SALINE :

qui corrige la déplétion sodée, fait disparaître les troubles cliniques et biologiques, et ramène, après un délai variable, la sécrétion d'aldostérone à la normale.

- PARTICULIER ENFIN PAR SON EVOLUTION : le caractère transitoire de cette affection (les troubles disparaissant spontanément vers l'âge de 1 à 2 ans), lui assure un bon pronostic.

II - Données nouvelles :

- LA MESURE DU TAUX DE SECRETION DE L'ALDOSTERONE, réalisée pour la première fois dans le cadre de cette affection, permet d'obtenir un renseignement plus exact sur la fonction minéralo-corticoïde, que les différentes techniques de dosages des dérivés urinaires de l'aldostérone ne donnant qu'un reflet partiel et moins précis. Ce taux de sécrétion est très élevé, s'abaissant lorsqu'on corrige la déplétion sodée.

- L'ETUDE DES PRECURSEURS DE L'ALDOSTERONE, en particulier le taux de sécrétion de la 18OH corticostérone, permet d'affirmer qu'il n'y a pas de trouble de l'hormonosynthèse.

- Enfin l'étude de la rénine permettra peut-être d'éclaircir la pathogénie de cette affection.

III - Hypothèses pathogéniques :

Il semble que le trouble primitif soit tubulaire, et consisterait en un déficit enzymatique à l'intérieur de la cellule tubulaire; ce chaînon manquant empêcherait l'aldostérone d'exercer son action sur le transport actif du sodium;

Il en résulterait une fuite sodée urinaire, une déplétion sodée de l'organisme avec hypovolémie, et une hyperkaliémie : facteurs agissant par l'intermédiaire de la rénine, ou directement, sur la sécrétion d'aldostérone, et créant un hyperaldostéronisme secondaire.

Enfin le caractère transitoire de l'affection pourrait s'expliquer par l'un des 2 facteurs suivants, ou par l'intrication de ces 2 facteurs :

- développement tardif d'une voie métabolique normale ou accessoire
- modification au cours de la croissance de la répartition des compartiments liquidiens de l'organisme.

Nous terminerons, en disant que si l'hypothèse du caractère héréditaire de cette affection, sur le mode récessif non lié au sexe, paraît probable, elle n'a pas encore reçu confirmation.

Vu, le Président de Thèse :

Vu, le Doyen de la Faculté :

Professeur P. MOZZICONACCI

Professeur G. BROUET

Vu et Permis d'Imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris

Jean ROCHE

BIBLIOGRAPHIE

BARTTER Frédéric C. and Coll.

Hyperplasia of the juxta glomérular complex with hyperaldostéronism and hypokaliemic alkalosis.

Am. Journ. Médecine Vol.33, déc.62, p.811.

BEAULIEU, DE VIGAN

Dosages de l'aldostérone urinaire.

Revue fr. d'études cliniques, 1958, 3, 71.

BEAULIEU E. et ROBET P.

Aldostérone, 1 volume, Blackwell, Oxford, 1964.

CHEEK D.B. et PERRY J.W.

A salt wasting syndrome in infancy.

Arch. dis. Child. 1958, 33, 252.

CORBELL L.

Diabète salin du nourrisson sans insuffisance surrénalienne.

Pédiatrie, 1963, 18, 557.

DAVID R. et Coll (New York)

Familial aldosterone deficiency : enzyme defect, diagnosis, and clinical course.

Pédiatrics 41, n° 2, 403-412 (février 68).

DESBOIS J.Cl.

Pathologie cortico-surrénale.

Médecine inf. n° 8, oct.68.

DONNELL G.N., LITMANN N. et ROLDAN M.

Pseudo-hypominéralocorticisme; perte de sodium rénal; hyponatrémie et hyperkaliémie due à une insensibilité du tubule rénal aux minéralocorticoïdes.

Am. J. Dis. Child. 1959, 97, 813.

GROSS, BRUNNER, ZIEGLER

Rénine, angiotensin systeme, aldostérone and sodium balance.
Recent progress horm. res. 21, 119, 1965.

JAYLE M.F., LEGRAND J.C.

Données récentes sur le métabolisme physiopathologique de l'aldostérone.
Exposés annuels de biochimie médicale, Masson et Cie, 1967, p 163-193.

KLEIN R.

Evidence for and against the existence of a salt losing hormone.
J. Pediat. 1960, 57, 452.

LARAGHJ H. et KELLY W.G.

Aldostérone: its biochemistry and physiology.
Advances in metabolic disorders;
New York. London Academic press 1964, Vol.1, p.217-262.

LEGRAND J.C., LEGRAND S., ZOGBI F. et GUILLEMANT S.

Détermination quantitative de la tétrahydroaldostérone urinaire.
Ann. Biol. Clin., 1967, 25, 10-12, 1199-1210.

LELONG M., ALAGILLE D., PHILIPPE A., GENTIL Cl. et GABILAN J.C.

Diabète salin rénal par insensibilité congénitale du tubule à l'aldostérone (pseudo-hypoadrénocorticisme).
Arch. Franç. de Pédiatrie, 1960, 17, n° 4, 530-531.

LELONG M., ALAGILLE D., PHILIPPE A., GENTIL C., GABILAN J.C.

Diabète salin par insensibilité congénitale du tubule à l'aldostérone.
"Pseudo-hypoadrénocorticisme".
Rev. franç. Et. clin. biol., juin-juillet 1960, 5, n°6, 558-565.

MARY Fr.

Hypocorticisme, hypoaldostéronisme et pseudo-hypoaldostéronisme du nourrisson.
Paris Ed. AGEMP 1964, thèse fac. méd. Paris 1964 n°685.

MIGEON Cl., KENNY F.M. et Coll.

The syndrome of congenital adrenocortical unresponsiveness to ACTH
report of six cases.
Pediatric research 2, 5011, 1968.

NETTER R., WETTSEIN A.

Dosage de l'aldostérone urinaire.
J. Clin. Invest. 1956, 35, 800.

NEW M.I., MILLER B. et PETERSON R.E.

Aldostérone excretion in normal children and in children with adrenal hyperplasie.

Journ. of clinical invest. Boston 1966, 45, n° 3, mars, pp 412-428.

NEW M.I., PETERSON R.E.

Aldostérone in childhood.

Advances in Pédiatries, Vol.15, 1 vol Year Book Med. Publ.1968, p.111.

POLONOVSKI C., ZITTOUN R. et MARY F.

Hypocorticisme global, hypoaldostéronisme et pseudo-hypoaldostéronisme du nourrisson : trois observations.

Arch. franç. Péd., nov.1965, 22, n°9, pp 1061-1086.

RAINE et ROY J.

Un syndrome de perte saline du nourrisson (pseudo-hypocorticosme surrénalien).

Arch. Dis. Child., oct.1962, 37, n° 195, 548-556.

RAPPAPORT R., DRAY F., LEGRAND J.C., ROYER P.

Hypoaldostéronisme congénital familial par défaut de la 18OH déshydrogénase.

Pédiatric Research 2. 456, 1968.

ROYER P.

Les hypocorticismes du nouveau-né.

Actualités pédiatriques, 1961, 1 vol, Doin, éd., Paris, P.63.

ROYER P., MATHIEU H., HABIB R.

Problèmes actuels de néphrologie infantile.

1 vol. Flammarion, Edt., Paris, 1963.

ROYER P., BONNETTE J., MATHIEU H., GABILAN J.C., KLUTCHONG, ZITTOUN R.

Pseudo-hypoaldostéronisme.

Semaine des Hôp. Paris (Ann. Péd.) 1963, 39, 2612.

ROYER P., LESTRADET H., MENIBUS Cl., VERMEIL G.

Hypoaldostéronisme familial chronique à début néo-natal.

Semaine Hôpit. Paris, 1961, 37, 901.

ROYER P.

L'hypoaldostéronisme congénital.

Rev. Fr. Et. Cl. et Biol., 1967, 12, 111.

SCHWARTZ J.

Rénine et angiotensine.

Actualités pharmacologiques 1968 Masson, 21 séries pp.41-64.

SCHWARTZ W., TASSER D., BARTTER F.C.

Further observations on hyponatremia and renal sodium loss probably resulting from inappropriate secretion of antidiuretic hormone.
New Engl. j. Med., 1960, 262, 743.

SHARP GWG et LEAF A.

Biological action of aldostérone in vitro.
Nature, London, 1964, 202, n°4938, june, pp. 1185-1188.

STAUB et DINGMAN

Dosage de l'aldostérone urinaire.
J. Clin. Endocr. 1961, 21, 2, 148.

ULICK S., GAUTHIER E., VETTER K.K., MARKELLO J.R. et Coll.

An aldosterone biosynthetic defect in a salt-losing disorder.
J. Clin. Endocr. 24, 669, (1964).

ULICK S., VETTER K.K.

Simultaneous measurement of secretory rates of aldosterone and 18OH corticostérone.
J. Clin. Endocr. 25, 1015 (1965).

VEYRAT, CHAMBLAN

Le rôle du système rénine-angiotensine dans la régulation du métabolisme du Na chez l'homme.
Schweiz. Med. Wschr. 94, 914, 1964.

VISSER H.K.A., COST W.S.

A new hereditary defect in the biosynthetic defect in a salt-losing disorder.
J. Clin. Endocr., 1964, 24, 669.

VISSER H.K.A., COST W.S.

The adrenal cortex in childhood.
part I : physiological aspects, Arch. Dis. Child. 1966, 41, 2
part II : pathological " " " " " " " " 113

WELDON V.V. et Coll.

Aldostérone secretion rates in normal subjects from infancy to adulthood
Pédiatrics 39 n° 5, 713-723 (mai 1967).

WILKINS L.L.

The diagnosis and treatment of endocrine disorders in childhood and adolescence.
1 vol. Charles C. Thomas, Publ., 3 Edit., Springfield, 1965.

WILLIAMS M.A., BABA W.R.

The localisation of (3H) aldostérone and (3H) cortisol within renal tubular cells by electron microscope autoradiography.
Journal of Endocr., London, 1967, 39, n°4, décembre, p.543-554.

